

## ESTRUCTURA QUÍMICA Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Pedro Gili, Alfredo Mederos, Pablo A. Lorenzo-Luis

Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna, 38200 La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, España  
e-mail:pgili@ull.es; fax: 34-922318461

### Abstract

In the first part of this work, the design of new molecules with pharmacological properties is studied in general making use of concepts like donor, receptor, molecular recognition, pharmacophore, etc. In the second part, the bioinorganic chemistry is studied as a medical application of the coordination chemistry.

### Resumen

En la primera parte de este trabajo, se estudia en general el diseño de nuevas moléculas con propiedades farmacológicas determinadas haciendo uso de conceptos como donante, aceptor, reconocimiento molecular, farmacóforo, etc. En la segunda parte, se estudia la química bioinorgánica como aplicación médica de la química de la coordinación.

Hace tiempo que en medicina se han usado diferentes compuestos químicos para curar enfermedades. Sobre estos compuestos se ignoraba tanto su estructura molecular como la acción precisa sobre el correspondiente organismo. En la actualidad, los químicos sintetizan moléculas con propiedades farmacológicas bien determinadas que constituyen la base de los medicamentos.

La vida es según el bioquímico Christian de Duve, citado por Taylor y Williams [1], un sistema que se mantiene en un estado lejos del equilibrio, que crece y se multiplica con la ayuda de un flujo continuo de energía y materia suministrado por el ambiente externo. De manera simplificada, todo organismo vivo puede considerarse como un sistema físico-químico y como tal está sometido a las leyes de la naturaleza, las cuales son imperativas e ineludibles. Ahora bien, se puede influir en él introduciendo sistemas químicos externos, o bien modificando por medios no químicos las reacciones moleculares internas. En este segundo caso, está incluido el efecto placebo que resulta

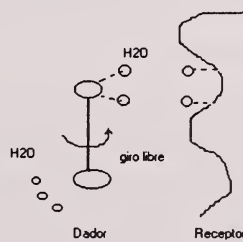
tan importante que los farmacólogos se ven obligados a comparar los nuevos medicamentos con moléculas sin actividad biológica. Nosotros nos referiremos al primer caso, es decir al diseño y preparación de moléculas nuevas que poseen propiedades farmacológicas definidas. En realidad, el diseño y síntesis de nuevas moléculas o materiales con propiedades determinadas es el trabajo del químico tanto el que se dedica a la ciencia de materiales como el que se dedica a la búsqueda de nuevos medicamentos. En este caso el trabajo del químico está en el área de la química médica, un campo interdisciplinario que comprende la química, bioquímica (estudio de proteínas, enzimas, etc.), fisiología (absorción, metabolismo, excreción, etc.) y la toxicología [2] e implica el descubrimiento, desarrollo y comercialización de fármacos incluyendo el diseño, el estudio de su química computacional considerando la mecánica y dinámica molecular, la síntesis que puede usar la química combinatoria, el estudio farmacológico, farmacocinético y farmacodinámico, etc. [3].

Emil Fischer y Paul Ehrlich en el siglo pasado, propusieron independientemente uno del otro, mecanismos moleculares para explicar las interacciones de determinadas sustancias y las estructuras biológicas del organismo humano. Fischer usó la idea de la "llave y la cerradura" mientras que Ehrlich sugirió la idea de bala mágica, como bala que llevaría el medicamento hacia la diana de la enfermedad. Ambas ideas han tenido éxito en la moderna investigación farmacológica [4]. Tanto el concepto de que la enfermedad tiene un origen molecular como la utilización de un producto con actividad biológica que se dirija a un lugar determinado del organismo constituyen la base del actual diseño de fármacos. Así tenemos con otras palabras los conceptos de donante, receptor y reconocimiento molecular. Un donante es una molécula o supramolécula capaz de producir interacciones intermoleculares débiles del tipo hidrófilo (electrostáticas, enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals) o entre grupos no polares (lipófilos o hidrofóbos) con un receptor, constituyendo el proceso un reconocimiento molecular. También puede formar un enlace de coordinación con un ion metálico(receptor) como se describe en la segunda parte de este trabajo. Entre los del grupo hidrófilo son importantes los enlaces de hidrógeno entre átomos electronegativos, principalmente oxígeno o nitrógeno y por su carácter direccional aumentan la selectividad del enlace entre el donante y el receptor. Los fármacos pueden considerarse como donantes y actúan de preferencia sobre enzimas, transportadores, canales iónicos, proteínas señalizadores (reguladoras de la actividad enzimática), ADN e iones metálicos, todos los cuales pueden actuar como receptores. Unos inhiben

reacciones catalizadas por proteínas, otros actúan sobre los receptores modificando la estructura tridimensional del mismo. En los canales iónicos, el fármaco puede estabilizar la forma abierta o cerrada.

El ADN contiene como se sabe los planes estructurales de las proteínas. En su funcionamiento intervienen proteínas señalizadoras situadas en su doble hélice. Algunos medicamentos inhiben este proceso ocupando surcos de esta doble hélice o intercalándose entre las bases de ADN. Esto permite desarrollar algunas terapias antitumorales.

En general, para que un donante (ligando) se enlace con un receptor, es necesario que además de tener una forma adecuada que sea complementaria del receptor, debe poder establecer interacciones intermoleculares, ya indicadas anteriormente, con valores favorables de las funciones termodinámicas y cinéticas. En forma esquemática se representa en la figura:



Otro aspecto importante es la simetría quiral que presentan las moléculas biológicas. De cada molécula existe su imagen especular (enantiómero) y para enlazarse con el correspondiente receptor la molécula debe presentar la quiralidad adecuada. En ciertos casos el enantiómero de la sustancia activa puede resultar tóxico: este fue el caso de un isómero de la talidomida tristemente célebre. Por esta razón es interesante considerar desde el principio la síntesis quiral de una molécula activa, y si esto no es posible es necesario separar los enantiómeros de la mezcla 1:1 del racemato.

Las estructuras tridimensionales de moléculas estudiadas por difracción de rayos X permiten la optimización de los principios activos y por resonancia magnética nuclear la estructuras de proteínas y enzimas [5]. Estudiando las uniones entre donante y receptor

por modelización molecular pueden mejorarse la actividad del fármaco aunque no se comprendan del todo las relaciones entre estructura química y actividad biológica. Las relaciones observadas son principalmente descriptivas y no explicativas. En cualquier caso, los compuestos activos biologicamente forman cabezas de serie que deben su actividad al enlace con receptores ya mencionados. Los derivados de estas cabezas de serie pueden ejercer una actividad biológica análoga a la de la propia cabeza (agonistas) pero también pueden presentar una actividad contraria bloqueando los receptores (antagonistas).

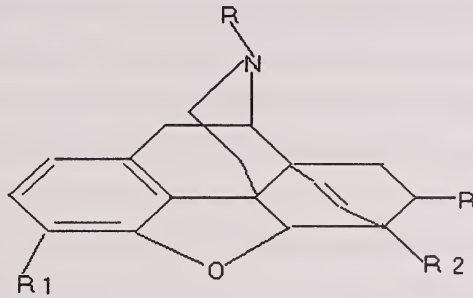
Se ha observado que grupos o funciones químicas diferentes tienen la misma actividad biológica: son los bioisómeros. Así se puede substituir un oxígeno de un grupo carbonilo ( $=C=O$ ) por un grupo difluorometilo  $-CHF_2$  o un grupo metilo  $-CH_3$  por un átomo de cloro  $-Cl$ . Por otra parte, la sustitución de un grupo por otro puede permitir la posibilidad de modificar la actividad biológica del fármaco. También se utiliza el concepto de farmacóforo para designar una estructura química que presenta una actividad biológica determinada. Con la existencia de los bancos de datos de estructuras tridimensionales los farmacóforos pueden actualmente referirse a una combinación de grupos químicos más que a estructuras dadas.

Del conjunto de receptores conocidos: adrenérgicos, colinérgicos, GABA, histaminérgicos, etc., nos vamos a referir a los receptores opiáceos con objeto de poner un ejemplo de diseño de una molécula que pueda tener un efecto analgésico. El primer receptor opiáceo fue descubierto en 1973 [6] y posteriormente se descubrieron otros tres tipos más de receptores sobre los que tanto los opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) como los fármacos opiáceos producían efectos diversos. Los receptores opiáceos están acoplados a proteínas G y éstas a su vez lo están a canales iónicos, que permiten la entrada o salida selectiva de iones  $K(I)$ ,  $Ca(II)$ , etc. La estimulación de estos receptores produce la supresión de la liberación de neurotransmisores como la serotonina, acetilcolina y dopamina. El representante típico de un fármaco opiáceo es la morfina. Una vez determinada la estructura química de este alcaloide se han realizado numerosas modificaciones estructurales que han conducido a una amplia gama de analgésicos. Los efectos farmacológicos de estos productos dependen de tres factores: Afinidad por los receptores (fuerza de la unión fármaco-receptor).

Actividad intrínseca sobre los receptores (efecto agonista).

Perfil de los receptores (tipo de receptores sobre los que actúan).

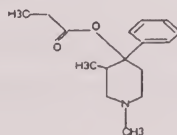
En general se han propuestos diferentes modelos de receptores opiáceos, como el descrito por Beckett y Casy en 1954 [7], Snyder *et al.* [8] en 1976 y finalmente por Martin [9] en 1983, pero el que describimos a continuación nos parece el más adecuado. De esta estructura química se puede deducir los siguientes grupos químicos o farmacóforos:



Estructura química general de los medicamentos opiáceos. Adaptada de la referencia [6].

1. La existencia de un anillo aromático y por tanto plano.
2. Un átomo de nitrógeno (N) básico capaz de ser atraído por un centro del receptor.
3. Una cadena de átomos de carbono separado al átomo de nitrógeno del anillo aromático, para mantener una cierta rigidez espacial del nitrógeno con el anillo aromático.
4. Un radical R enlazado al átomo de nitrógeno. Según sea R, desde radicales metilo con un efecto potente agonista, hasta radicales ciclopropilo, ciclobutilo, etc. con un efecto antagonista.
5. Finalmente, la presencia de grupos fenólicos  $R_1 = R_2 = -OH$  que determina una notable afinidad hacia los correspondientes receptores.

Una molécula que presenta de una manera muy simplificada algunos de los farmacóforos anteriores es la siguiente (1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxi-piperidina):





Estos valores teóricos pueden compararse con los experimentales determinados por difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear, métodos espectroscópicos, etc., cuando se dispone de ellos lo que no ocurre en este caso. También se pueden predecir los valores de la constante de disociación (pKa), el coeficiente de partición (logP) y el coeficiente de distribución (logD). Estos son parámetros físico-químicos, pero además se puede predecir el comportamiento metabólico en plantas y animales así como los efectos tóxicos que pueda presentar el compuesto objeto de estudio.

Las predicciones sobre pKa se basan sobre un método de cálculo que considera que los sustituyentes en la molécula produce cambios de energía libre que son más o menos aditivos. Esta consideración conduce a las ecuaciones de Hammett y Taft de forma general:

$$\log K = \log K^{\circ} - \rho \sum \sigma_i$$

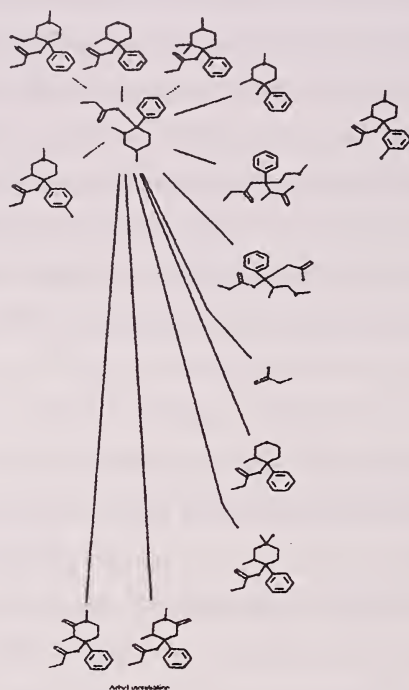
Donde  $K^{\circ}$  es la constante para el compuesto padre,  $\rho$  es una constante para un equilibrio particular y  $\sigma$  es una constante característica para un sustituyente (neutro o ionizado) en una posición dada. Dichas ecuaciones son el punto de partida de las predicciones de los valores de pKa. LogP se refiere al logaritmo del coeficiente de partición de las especies neutras de los compuestos en el sistema n-octanol/agua. Para el cálculo de logP se usan métodos de fragmentación basado en los trabajos de Rekker *et al.*, Ghose *et al.*, y Broto *et al.*, citados en la referencia [11], los cuales usan la fórmula:

$$\text{LogP} = \sum a_i f_i + \sum b_j F_j$$

Donde  $a_i$  y  $b_j$  corresponden a la incidencia del fragmento  $i$  e interacción  $j$ , y  $f_i$  y  $F_j$  a las contribuciones del átomo  $i$  e interacción intramolecular  $j$ , respectivamente.

Sin embargo, cuando las sustancias contienen funciones ionogénicas puede existir una mezcla de las formas disociadas y no disociadas a diferentes valores de pH, en este caso se usa el logD o coeficiente de distribución de equilibrios más complejos. También logD se refiere al sistema n-octanol-agua y es una medida de la lipofilia, propiedad físicoquímica que ha atraído considerable interés en química médica y en ciencias de medio ambiente. En la investigación de nuevos fármacos, el estudio de las interacciones hidrofóbicas con los receptores, la penetración a través de las membranas biológicas durante el transporte del medicamento, así como los aspectos tóxicos del mismo, están relacionados con la lipofilia. También es importante este concepto en el estudio de la adsorción por el suelo, toxicidad, bioacumulación, biodegradación de productos químicos procedentes de accidentes en la industria química o del uso incontrolado de

plaguicidas. Todas estas predicciones así como el comportamiento metabólico y los efectos tóxicos (basadas en la estructura del compuesto con los correspondientes



### Árbol metabólico en un animal del compuesto descrito en este trabajo

modelos) las hemos efectuado usando el programa Pallas 3.0 [12]. Los valores encontrados son los siguientes:

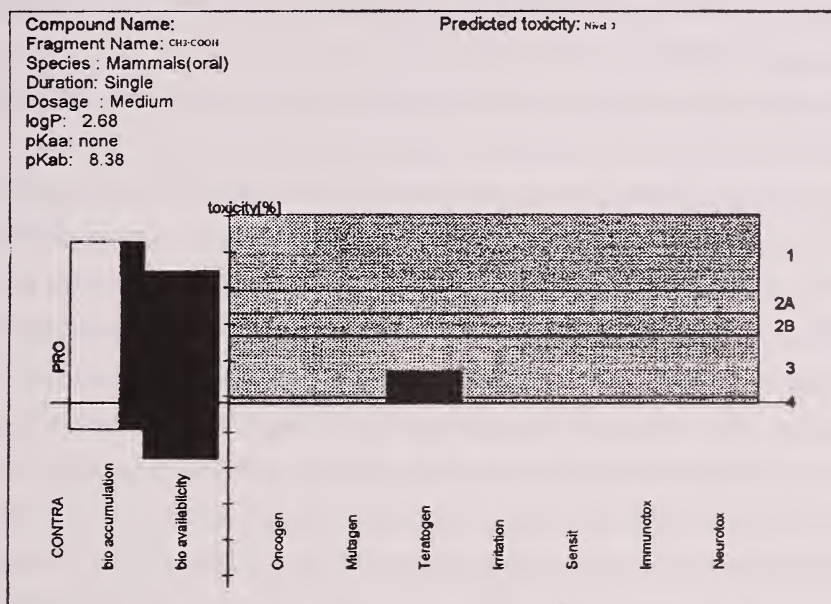
$pK_a = 8.38$ ;  $\log P = 2.68$ ;  $\log D = -0.68$  para  $pH = 0.00$ ,  $\log D = 1.29$  para  $pH = 7.00$  y  $\log D = 2.68$  para  $pH = 14.00$ .  $[K^+] + [Na^+] = 0.050$  M,  $[Cl^-] = 0.050$  M.

Los valores experimentales [13] son:  $pK_a = 8.70$  y  $\log P = 3.08$ .

Con el programa experto HazardExpert contenido en el Pallas 3.0 [13] obtenemos la predicción de la toxicidad en mamíferos de su fragmento metabólico  $CH_3-COOH$ . Esta toxicidad se representa en un diagrama junto con datos de biodisponibilidad y bioacumulación y datos fisico-químicos. La toxicidad de una molécula depende principalmente de su estructura química y también de la toxicidad de los fragmentos y moléculas metabólicas que pueda originar. En el citado diagrama *Single* se refiere a una



corta administración del producto y *Medium* a dosis entre 50-500 mg/Kg masa corporal. El nivel 3 de toxicidad corresponde a una toxicidad relativamente baja aunque el compuesto tiene posiblemente efectos teratogénicos y por tanto no debe usarse como fármaco en mujeres embarazadas.



El compuesto estudiado corresponde al alfaprodin un analgésico con propiedades narcóticas.

La segunda parte de este trabajo está dedicada a la química inorgánica biomédica una importante nueva área de la química bioinorgánica [14]. Ha permitido el diseño y síntesis de nuevos agentes terapéuticos y de diagnóstico para el tratamiento y comprensión de enfermedades que no tenían anteriormente tratamiento. Así complejos de Gd(III) son ampliamente usados en imaginería de resonancia magnética para la detección de anomalías de la barrera sangre-cerebro. Radionúclidos emisores de rayos  $\gamma$  como <sup>99m</sup>Tc, <sup>201</sup>Tl, <sup>111</sup>In, <sup>67</sup>Ga, <sup>51</sup>Cr y <sup>169</sup>Yb se usan para diagnóstico y emisores  $\beta$  como <sup>89</sup>Sr, <sup>153</sup>Sm y <sup>185</sup>Re para terapia. Complejos de Sm(III) con amino ácidos, péptidos y complexonas han sido estudiados por el grupo de Mederos *et al.* [15].

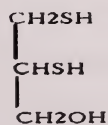
También la química de coordinación del Re(V) ha adquirido importancia debido a la necesidad de agentes terapéuticos basados en los isótopos radiactivos del metal. Así se han estudiado complejos con ligandos que poseen átomos de P, N, O y S como donantes [16]. Compuestos de plata se han usado durante mucho tiempo como agentes antimicrobianos en medicina. Hace aproximadamente dos décadas, se descubrió como el V(V) en forma de vanadato y V(IV) como vanadilo podían reproducir algunos efectos de la insulina. El complejo bis-maltolato oxovanadium(IV) es más activo como insulín-mimético que el  $\text{VO}_2$ .

Por otra parte, cuando existe un exceso de un ion metálico o se acumula sin control en un órgano de un sistema del ser humano aparecen desórdenes que es necesario controlar. También pueden aparecer desórdenes por deficiencia del ion metálico. Incluso el ion metálico modifica la actividad biológica del fármaco aumentándola y hay que tenerlo en consideración en el diseño de una nueva molécula, ya se trate de un antitumoral o de un antibacteriano, etc. Medicamentos puramente orgánicos como la Galardina son inhibidores de metalproteinasas como las MMPs, una familia de enzimas que contienen Zn que degradan el mayor componente de la matriz extracelular. Este efecto ha encontrado aplicación en el tratamiento de enfermedades como la artritis, desórdenes cardiovasculares y cáncer. En cualquiera de estos casos las moléculas (ligandos o quelantes) son capaces de formar complejos o compuestos de coordinación con el ion metálico correspondiente. También aquí se trata de un reconocimiento molecular entre ligando (donante) y el ion metálico (receptor o aceptor). La química de la coordinación es la base para estudiar nuevos ligandos con propiedades cada vez mejores como es la especificidad para un determinado ion metálico[17]. Actualmente se conocen las constantes de estabilidad en disolución acuosa de un gran número de complejos así como sus diagramas de distribución de especies (estado de oxidación, concentración y composición de cada especie en una muestra, *in vitro* o *in vivo*, lo que se llama especiación química) lo que nos permite elegir un ligando capaz de disminuir la concentración del ion libre o de competir con los receptores del organismo para impedir que se una a ellos. Un concepto que resulta útil para el estudio de la interacción ligando-cación así como para el diseño de nuevos ligandos con fines terapéuticos es el de clasificar a los cationes en duros y blandos. Así los cationes H(I), Na(I), K(I), Mg(II), Ca(II), Co(III) y Fe(III) son ácidos duros y los cationes Zn(II), Cu(II), Ni(II), Fe(II) son ácidos intermedios. De acuerdo con Pearson estos ácidos tienden a coordinarse con bases duras, tales como átomos de oxígeno (presentes en el agua, en grupos

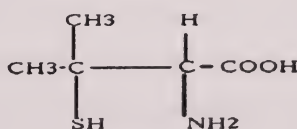
carboxilatos, restos de fosfatos o funciones alcohol) o de nitrógeno (grupos imidazol, uniones peptídicas y bases nucleicas). Por tanto los organismos vivos pueden considerarse, desde este punto de vista, como sistemas duros. En cambio muchos elementos tóxicos y contaminantes inorgánicos tales como el Tl(I), Cd(II), Hg(II) y Pb(II) son sistemas blandos y tienen preferencia por ligandos blandos (grupos tiolato, sulfuro, seleniuro).

Actualmente se sabe poco sobre la interacción de cationes metálicos con lípidos e hidratos de carbono en organismos vivos, aun cuando estas moléculas presentan sitios para formar enlaces de coordinación con dichos cationes. Igualmente no disponemos de mucha información sobre la interacción de iones metálicos con hormonas, vitaminas y otras coenzimas. En esta línea, es también deseable conocer la interacción de cationes, oxocaciones y oxoaniones de metales con péptidos y proteínas. En este sentido cabe destacar el estudio sobre la especiación de los sistemas oxovanadio(IV)-glutaciona y oxovanadio(IV)-carnosina que se lleva a cabo en nuestro Departamento [18,19] y el estudio de interacción de compuestos de cromo(VI) con bases orgánicas, ácidos orgánicos, amino ácidos, péptidos y otras moléculas [20]. Por otro lado, los sistemas biológicos poseen moléculas que presentan gran capacidad coordinante y que forman complejos de gran importancia biológica como son los macrociclos biológicos tetrapirrólicos que se encuentran en la clorofila, hemoglobina y vitamina B<sub>12</sub> entre otros. Un agente quelante muy usado en medicina es el EDTA (ácido etilendiaminotetraácetico, que forma complejos estables con muchos cationes metálicos duros o intermedios, por lo cual resulta de baja especificidad. Se ha usado en la eliminación del Pb(II) en los enfermos de saturnismo o del Sr(II) radiactivo. También ha mostrado su eficacia en la eliminación del Co(II) y en tratamientos preliminares de intoxicaciones de Mn(II). Se utiliza principalmente por vía intravenosa ya que oralmente no es bien absorbido. Para evitar la eliminación del Ca(II), se inyecta la sal mixta de sodio y calcio (CaNa<sub>2</sub>-EDTA) que es capaz de intercambiar el calcio por plomo o estroncio produciendo complejos que pueden excretarse facilmente.

Wilson describió en 1912 la enfermedad que lleva su nombre como una progresiva



BAL



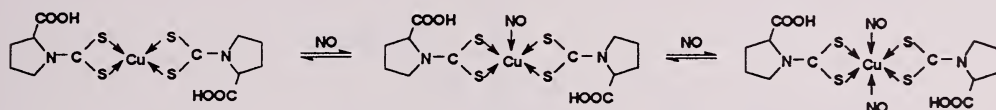
PENICILAMINA

degeneración lenticular. Este desorden se caracteriza por la progresiva destrucción del hígado y de los tejidos nerviosos incluyendo la llamada región lenticular del cerebro. Posteriormente se descubrió que durante la enfermedad se originaba una creciente acumulación de cobre en el hígado, siendo uno de los primeros síntomas externos la precipitación de finos gránulos de cobre en la córnea (anillos de Kayser-Fleischer). Para combatir esta enfermedad, es necesario utilizar un agente quelante capaz de eliminar el exceso de cobre acumulado. Primero se utilizó el BAL (2,3-dimercaptopropanol) el cual puede coordinarse al Cu(II) a través de los dos grupos -SH formando un complejo estable. Pero la administración de este fármaco resultaba doloroso para los pacientes. En la década 1950-60 se descubrió que la penicilamina, un producto metabólico de la penicilina, excretada por la orina de los enfermos tratados con ese antibiótico, puede formar también un complejo estable con el Cu(II) a través del grupo -SH sin presentar los inconvenientes del BAL [21]. La penicilamina obtuvo éxitos notables en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, lográndose incluso una recuperación total del enfermo si se diagnosticaba antes que la enfermedad progresara mucho. Es importante señalar que el isómero D es el más activo clínicamente y el que presenta menos efectos secundarios. La penicilamina es además un buen ligando de iones metálicos blandos como el Hg(II) y Pb(II) obteniéndose buenos resultados para el caso de intoxicaciones por estos metales.

Otro desorden asociado con el cobre, pero en este caso con deficiencia de este metal, es la enfermedad de Menkes. Esta enfermedad se caracteriza por una progresiva degeneración cerebral y va acompañada muchas veces de lesiones óseas, hipotermias severas y anomalías en las paredes arteriales. Para el tratamiento de esta enfermedad se utilizó primeramente sales de cobre(II) pero posteriormente se ha mostrado más eficaz utilizar el complejo [Cu(II)bis(histidinato)] [17].

Otros ligandos con actividad biológica son el óxido nitroso  $N_2O$ , gas de la risa, es conocido desde hace tiempo y tiene propiedades anestésicas, y el óxido nítrico NO un relajante muscular. Esta molécula paramagnética sintetizada *in vivo* es de la mayor importancia ya que actúa de mensajera de procesos fisiológicos (neurotransmisor) en humanos y animales [22] y es un producto de la oxidación de la L-arginina en el organismo animal. El NO es un potente activador del grupo heme y de la enzima que contiene cobre: guanilato ciclasa, probablemente por enlace directo al hierro y posiblemente al cobre [23]. Nosotros hemos demostrado por primera vez que el NO

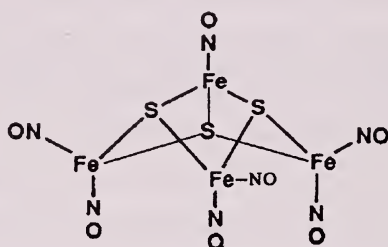
puede formar especies complejas fuertes con ditiocarbamatos de Cu(II) en disolución acuosa [24], según el siguiente esquema:



La vida media del NO en los tejidos es de 6 segundos y compuestos que pueden proporcionar NO incluyen: nitroprusiato sódico, azida sódica, nitroglicerina, hidroxilamina y nitrito sódico. Todos estos compuestos pueden causar una suave relajación muscular. El nitroprusiato sódico:  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ , es un potente agente hipotensor que se usa después de infarto y durante la cirugía. La estructura del  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ha sido determinada [25]. El anión corresponde a un octaedro distorsionado con una simetría aproximada de  $\text{C}_{4v}$ , siendo las distancias Fe-C 1,90(2) Å y la distancia Fe-N 1,93(2) Å y las distancias C-N y N-O 1,16(2) y 1,13(2) Å, respectivamente. Se trata de un complejo de hierro(II)  $d^6$  de bajo spin, diamagnético con un enlace casi lineal Fe-N-O. La presencia del NO en el complejo es esencial para la actividad biológica. Así la sustitución del NO por  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ , y  $\text{CN}^-$  elimina el carácter hipotensor. El complejo análogo de manganeso:  $[\text{Mn}(\text{CN})_5\text{NO}]^{3-}$  es también inactivo, posiblemente debido a que el NO no puede desplazarse, por ejemplo, por tioles ya que el ataque nucleofílico de tioles sobre el NO coordinado puede ser importante en el mecanismo de acción. La reacción de la cisteína con el nitroprusiato a pH 7.5-11 da una intensa coloración roja que posiblemente se deba a la formación del complejo:  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}(\text{S}-\text{Cys})]^{3-}$  con la simultánea oxidación de la cisteína a cistina, pero la química de los nitrosotioles está poco estudiada en el momento presente.

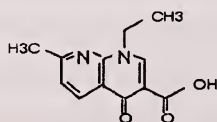
El NO posiblemente juegue un importante papel en la regulación del sistema cardiovascular, en la función plaquetaria, en la producción de la renina y en otras funciones orgánicas. El estudio del sistema *in vitro* arginina-NO puede darnos información para el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares.

Complejos conteniendo NO en clusters de hierro-azufre tienen interesantes propiedades biológicas. Así el complejo  $[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7]^{3-}$  es un agente antimicrobial y desinfectante.

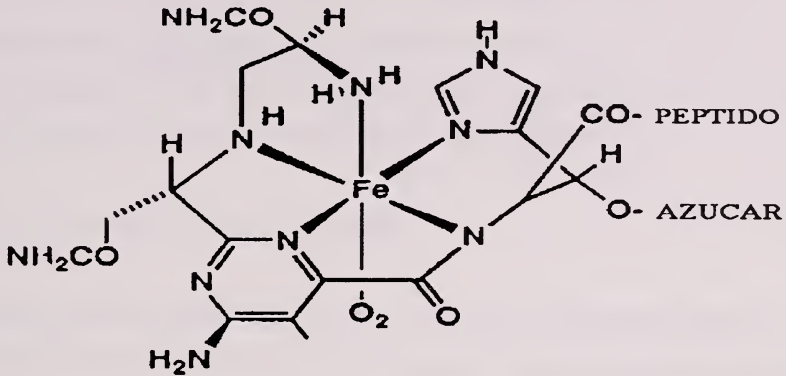


Estructura esquemática del complejo aniónico  $[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7]^{3-}$ . Adaptada de la Ref. [23].

El enlace de un fármaco o de sus metabolitos a un ion metálico tiene una gran importancia tanto en lo que respecta al mecanismo de acción de la droga como a sus efectos tóxicos, y debe prestarse gran atención a esta cuestión en el diseño del fármaco. Así el compuesto anticancer bleomicina, un glucopéptido, debe su efecto a la ruptura de la hélice DNA. Esta ruptura se debe a que forma primeramente un complejo con el Fe(II) que interacciona con el oxígeno, oxidando el Fe(II) a Fe(III). El nuevo complejo de Fe(III) es capaz de formar radicales superóxido e hidroxilo fuertemente reactivos que son finalmente responsables de la ruptura del ADN. Un esquema de la estructura del complejo hierro-bleomicina se representa en la página siguiente. De manera similar, iones metálicos tales como hierro(II) y cobre(II) pueden modificar la actividad antibacteriana de un fármaco por formación de complejos como ocurre con el ácido nalidixico. La estructura de este ácido corresponde a una quinolona que posee un grupo carboxílico:



La actividad del fármaco puede aumentar por formación de un complejo con un metal. Así la cimetidina, un potente bloqueante de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina inhibiendo la secreción ácida del estómago actuando como un agente antiulceroso, forma un

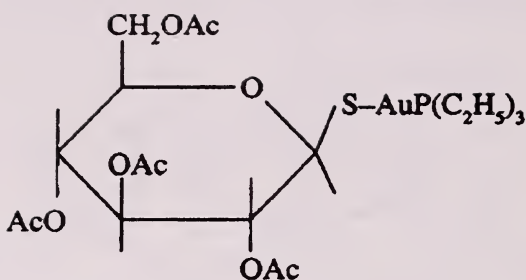


Esquema estructural simplificado del complejo Fe-bleomicina. Adaptado de la Ref.[23]

complejo polimérico con el Cu(II), existiendo enlaces S-Cu y N-Cu en la estructura cristalina de dicho complejo. También el complejo ibuprofeno-Zn(II) es más activo como anti-inflamatorio que el ibuprofeno solo.

Es necesario disponer de fármacos que controlen los niveles de los complejos de hierro en la circulación sanguínea después de una parada cardíaca. Después del restablecimiento del flujo sanguíneo, aparecen reacciones de peroxidación de lípidos que son responsables de daños en los tejidos neural y cardíaco. Estas reacciones pueden ser iniciadas por iones metálicos, especialmente el hierro. Por tanto es necesario nuevos ligandos que bloqueen la acciones de estos iones.

También es interesante señalar la utilización de complejos de oro en el tratamiento de la artritis reumatoide. Un compuesto realmente interesante es el 2,3,4,6-tetraacetato del 1-tio-β-D-glucopiranososa de trietilfosfina de Au(I):



Además del  $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  “cis-platino” se ha descubierto actividad antitumoral en metallocenos de Ti, V, Nb, Mo, Fe, Ge y Sn [14]. Así el dicloruro de titanoceno es activo frente a los carcinomas humanos gastrointestinal y de mama.

Finalmente, nos referiremos a un problema derivado del desarrollo industrial. Metales que hasta hace pocos años eran poco conocidos, en la actualidad han alcanzado gran importancia. Uno de estos metales es el berilio que se utiliza en las industrias nuclear, aeroespacial y electrónica. Pues bien, este metal es el más tóxico no-radioactivo del Sistema Periódico. Tanto el metal como sus compuestos pueden producir por inhalación cáncer pulmonar. Mederos *et al.* [26,27] han estudiado agentes secuestrantes para el Be(II) que presentan gran selectividad para este cation aun en presencia de Mg(II). El Be(II) inhibe numerosas enzimas que compiten con el Mg(II). De una serie de ligandos estudiados: los ácidos nitrilotripopiónico (NTP), nitriloaceticodipropiónico, o-fenilendiaminotetracético, 3,4-fenilendiamino-N,N,N',N'-tetracético y 4-Cl-o-fenilendiamino-N,N,N',N'-tetracético, se encontró que los dos primeros citados son los mejores agentes secuestrantes del Be(II) aun en presencia de Mg(II) a pH 4-6 [26]. Nosotros hemos estudiado teóricamente los valores de los  $\text{pK}_a$ ,  $\log P$ ,  $\log D$ , metabolismo animal así como el carácter tóxico de algunos de estos ligandos, usando el programa experto Pallas 3.0 [12]. Es de destacar la baja toxicidad del ligando NTP con débil carácter teratogénico.

Se ha encontrado una excelente concordancia de las predicciones teóricas con los resultados experimentales respecto a la toxicidad de la orto-, meta-, y parafenilendiamina y sus derivados metilados los cuales son cancerígenos, mutagénicos y sensibilizantes [28,29]. Es importante señalar el fuerte cambio en la toxicidad de estas bases al pasar a sus derivados ácidos orto-, meta-, y para-fenilendiaminotetracéticos que



son además de mejores ligandos, incluso que el etilendiaminotetracético según los diagramas de especiación química, con mayor capacidad coordinante frente a diversos cationes metálicos tóxicos como el Cd(II) y Pb(II), pues solo poseen débil carácter teratogénico [29] de acuerdo con las predicciones del programa Pallas 3.0 [12].

Otros compuestos tóxicos procedentes de procesos industriales que han sido ampliamente estudiados en nuestro Departamento son los compuestos de Cr(VI) y Cr(V) y se han sugerido posibles procesos para la detoxificación [30].

## CONCLUSIONES Y ESTUDIOS FUTUROS

Se ha pretendido dar una rápida visión de cómo se diseña y funcionan algunos fármacos, utilizando modelos moleculares y programas expertos de predicción de parámetros físico-químicos y biológicos, tomando un ejemplo concreto en el caso de un opiáceo o de modo más general en la química bioinorgánica médica. Mucho trabajo queda por hacer. Así todos los compuestos de Au usados actualmente en terapia (crisoterapia) son compuestos de Au(I). El oro tiene una química intrigante ya que está dominada por efectos relativísticos y sería muy interesante conocer por qué los complejos de Au(III) no se usan como agentes anticáncer como los complejos de Pt (II) : cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] “cisplatino” y el [Pt(1,1-ciclobutanodicarboxilato)(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] llamado “carboplatino”. Se ha descrito el carácter antitumoral del bis(disphophanyl)oro(I) con diferente mecanismo de acción antitumoral que el “cis-platino”, pero resulta demasiado cardiotóxico para uso clínico [31]. También es necesario estudiar las interacciones de iones metálicos con lípidos, hidratos de carbono, hormonas, vitaminas, y otras moléculas de importancia biológica.

Nuevas técnicas y métodos son necesarios para investigar la farmacología molecular que van desde determinaciones analíticas hasta la química de la coordinación en sistemas vivos.

Por cada fármaco que tiene éxito, se prueban generalmente 10.000 o más candidatos y en el caso de drogas antitumorales esta cifra es aún mayor. Esto supone una cantidad enorme de dinero y tiempo para poner en circulación un nuevo fármaco. Es evidente que la estrategia para el diseño y producción de nuevas moléculas útiles en medicina tiene que mejorar.

## REFERENCIAS

1. M. Taylor y D. R. Williams, *Trace Element Medicine and Chelation Therapy*, University of Wales, The Royal Society of Chemistry, 1995, London.
2. G. Teutsch, *Química Médica*, Investigación y Ciencia, Noviembre de 1997, Nº 254, p. 12.
3. *Medicinal Chemistry Graduate School Curriculum and its Contribution to the Pharmaceutical Industry in Japan*, Chemistry International, 1999, Vol. 21, Nº 5, p. 138.
4. G. Folkers y H. Kubinyi, *Diseño Racional de Fármacos*, Investigación y Ciencia, Noviembre de 1997, Nº 254, p. 32.
5. I. Bertini, *Rev. Acad. Canar. Cienc.*, 1998, Vol. 10, pp. 71-89.
6. *Introducción a la Química de los Medicamentos*. Editado por el Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Coordinador: Dr. Santiago Cuéllar Rodríguez. 1996, Parte (II), p. 191-195. Madrid.
7. A. H. Beckett y A. F. Casy, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1954, Vol. 6, p. 986.
8. A. P. Feinberg, I. Creese y S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1976, Vol. 73, p. 4215.
9. W. R. Martin, *Pharmacol. Rev.*, 1983, Vol. 35, p. 283.
10. HyperChem 5.01. Hypercube Inc. Scientific Software, *Tools for Molecular Modeling*, Ontario 1996, Canada.
11. F. Csizmadia, A. Tsantili-Kakoulidou, I. Panderi y F. Darvas, *J. Pharm. Sciences*, 1997, Vol. 86, p. 865-871.
12. Pallas 3.0 for Windows. PKalc 3.2, PrologP 5.1, Prolog 2.0, EluEx 4.0, MetabolExpert 11.0, HazardExpert 3.1. CompuDrug International, Inc. South San Francisco, California, 94080 U. S. A.
13. *Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study and Therapeutic Application of Chemical Compounds*. Chairman of the Editorial Board: Corwin Hansch. Pergamon Press, 1990, Vol. 6 p. 261 y Vol.3, p. 839. Oxford.
14. Z. Guo y P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, Vol. 38, p. 1512-1531.
15. J. Torres, C. Kramer, E. Kremer, E. Pardo, L. Suescun, A. Mombrú, S. Dominguez y A. Mederos, *J. Alloy Compd.*, en imprenta, 2001.

16. J. Gancheff, C. Melián, C. Kremer, E. Kremer, S. Dominguez y A. Mederos, *Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, 1999, Vol. 5, p. 285-288.
17. E. J. Baran, *Química Bioinorgánica*, McGraw-Hill, 1994, p. 260. Madrid.
18. M. T. Armas, A. Mederos, P. Gili, S. Dominguez, P. Lorenzo y E. Baran. XXVII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química. 1999. Universidad de La Laguna. Libro de Resúmenes p. 279.
19. M<sup>a</sup> Teresa Armas, Alfredo Mederos, Pedro Gili, Sixto Dominguez, Rita Hernández-Molina, Pablo A Lorenzo-Luis, Enrique Baran, M<sup>a</sup> Lorena Araujo y Felipe Brito, pendiente de publicación, 2001.
20. Pedro Gili y Pablo A. Lorenzo-Luis, *Trends in Inorganic Chemistry*, 1998, Vol. 5, p.105-116.
21. J. E. Huheey, E. A. Keiter y R.L. Keiter, *Inorganic Chemistry, Principles of Structure and Reactivity*, 4<sup>a</sup> Edition, HarperCollins College Publishers, 1993, p. 956, New York.
22. F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo y M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 1999, 6<sup>a</sup> Edition, Wiley-Interscience, p. 327, New York.
23. P. J. Sadler, *Inorganic Chemistry and Drug Design*, Advances in Inorganic Chemistry, 1991, Vol. 36, p. 30-39.
24. Alicia Díaz, Reynaldo Moya, Ileana Sánchez, Wilmer Perera, Roberto Cao, Alfredo Mederos, Joaquín Sanchiz, Agostinho Francisco Cachapa, Rita Hernández-Molina, Maxim Sokolov y Felipe Brito, Enviado al Final Meeting of COST D8 Project, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, 2001, March 29-31.
25. P. T. Manoharan y W. C. Hamilton, *Inorg. Chem.*, 1963, Vol. 2, p. 1043-1047.
26. E. Chinea, S. Dominguez, A. Mederos, F. Brito, J. M. Arrieta, A. Sánchez, y G. Germain, *Inorg. Chem.* 1995, Vol. 34, p.1579-1587.
27. F. Cecconi, C. A. Ghilardi, S. Midollini, A. Orlandini y A. Mederos, *Inorg. Chem.* 1998, Vol. 37, p. 146.
28. A. Mederos, S. Dominguez, R. Hernández-Molina, J. Sanchiz y F. Brito, *Coord. Chem. Rev.*, 1999, Vol. 193-195, p. 913-939.
29. Pedro Gili y Alfredo Mederos, On the toxicity of the aromatic diamines and their tetramethylcarboxylic acid derivatives, *Revista de la Sociedad Química de México*, 2000, Vol. 44, p. 104-107.

30. Pedro Gili y Pablo A. Lorenzo-Luis, *Coord. Chem. Rev.* 1999, Vol.193-195, p.747-768.
31. S. J. Berners-Price, R. J. Bowen, M. J. McKeage, L. Ding, C. Baguley, y W. Brouwer, *J. Inorg. Biochem.*, 1997, Vol. 67, p.154-8.

## ACTIVIDADES DE LA ACADEMIA

Durante el año 2000, la Academia Canaria de Ciencias ha realizado una actividad similar a la efectuada en años anteriores; la sesión inaugural del curso académico, la celebración de un gran número de conferencias, el nombramiento de nuevos académicos numerarios y correspondientes, la edición del volumen XI de la Revista de la Academia, la cooperación con las Universidades canarias en el desarrollo de seminarios y otras cuestiones internas. De todo ello se da cuenta a continuación.

La solemne sesión de apertura de curso, tuvo lugar el día 24 de enero en el salón de Grados de la Facultad de Farmacia de la Universidad de La Laguna. Tras la lectura de la perceptiva memoria intervino la Excm. Sra. Dña. Margarita Salas Falgueras, Presidenta del Instituto de España y miembro de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales quien desarrolló la conferencia titulada "Bacteriófago Phi-29: sistema modelo en Biología molecular". En dicho acto asistieron diversas autoridades universitarias, provinciales y numeroso público.

Asimismo, el Profesor D. Manuel Barros Díaz, premio de la Academia correspondiente al curso 1998 (área matemáticas) y Catedrático de Geometría y Topología de la Universidad de Granada impartió, el día 24 de febrero, en la Sala de Grados de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de La Laguna, la conferencia titulada "Superelasticidad y tensión total conforme en teorías unificadas". Los académicos electos Iltmos. Sres. D. Pablo González Vera y D. Jorge Juan Betancor Pérez tomaron posesión de sus cargos, y desarrollaron sus preceptivos discursos de ingreso los días 27 de marzo y 4 de abril, respectivamente, en solemnes sesiones académicas celebradas, en el salón de actos de la Facultad de Matemáticas y Física de la Universidad de La Laguna. D. Pablo González desarrolló el tema "Algunas reflexiones sobre Matemática aplicada, análisis numérico y teoría de la aproximación". Fue contestado por el Excmo. Sr. Presidente de la Academia D. Nácere Hayek Calil. El Sr. D. Jorge J. Betancor expuso su disertación sobre "El comportamiento en la frontera de ciertas clases de funciones". Su contestación estuvo a cargo del Académico numerario Iltmo. Sr. D. José Manuel Méndez Pérez.

Por último, la incorporación, en este año 2000, de nuevos miembros a nuestra Academia culminó el día 30 de noviembre con la toma de posesión por el Iltmo. Sr. D. Fernando Camacho Rubio, Catedrático de Ingeniería Química de la Universidad de Granada de su nombramiento como Académico correspondiente. Su preceptivo discurso versó sobre

“Catálisis enzimática en medios no acuosos: aplicación a la obtención de lípidos estructurados para alimentación”.

La Academia extendió su acción cultural a Las Palmas de Gran Canaria. El día 29 de junio, el profesor D. José Pestano Brito del departamento de Fisiología de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria leyó la conferencia titulada “La genética al servicio de la justicia” en el Salón de Actos del Museo de la Ciencia y la Tecnología de la ciudad de Las Palmas. El profesor de la Universidad de Sutgallen (Suiza), Dr. D. Marcus Schwaninger disertó sobre “Cibernética en la Economía” y el Dr. D. Franz Pichler, profesor de la Universidad de Linz (Austria) tomó posesión de su cargo de Académico correspondiente. Su preceptiva conferencia versó sobre “Walshfunctions. Digital alternatives of Sinusoidal functions”. Ambas lecciones fueron dictadas el día 22 de noviembre en el salón de Grados de Informática y Matemáticas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

La Declaración del año 2000 como Año Mundial de las Matemáticas se reflejó en nuestra Universidad, con objeto de lograr una mayor presencia en la sociedad, en la organización del “15<sup>th</sup> International Workshop on Differential Geometrical Methods in Theoretical Mechanics”. La Academia colaboró económicamente a la celebración de este evento. También y en colaboración con el Departamento de Análisis Matemático, los profesores Anatoly Kilbas y Hari Srivastava dictaron sendas conferencias tituladas “Mittag Leffler type Functions of Fractional order” y “Evaluations and representations of the Zeta functions”, respectivamente.

En el año actual apareció el vol. XI de la revista de la Academia. El nº 1, dedicado a la Sección de Matemáticas y Física, consta de 324 páginas y contiene 15 trabajos de investigación de la primera disciplina y dos artículos pertenecientes a la segunda. Además, una Sección de Historia y Filosofía de la Ciencia, que tiene 3 trabajos relativos a Matemática. El segundo fascículo, con 324 páginas, contiene 21 artículos sobre temas biológicos y otro sobre asuntos químicos. En los dos fascículos se incluye, como ya es usual, un texto titulado Vida académica, en el que se da cuenta de todo lo que atañe a nuestra institución. La revista ha sido ampliamente difundida entre numerosas entidades, tanto nacionales como extranjeras, que se ocupan de las mismas tareas que efectúa nuestra institución, generalmente en proceso de intercambio.

El premio correspondiente al año 1998, dedicado a Matemáticas, fue adjudicado, como se menciona en otro lugar, al profesor D. Manuel Barros Díaz, Profesor de la Universidad de Granada.

La Junta General Ordinaria se reunió el día 6 de abril del año 2000. En ella se trataron los asuntos que caracterizan esta reunión, a saber: Presentación de la memoria correspondiente al año 1997, Cuenta de gastos e ingresos, Presupuesto, Premio de la Academia y otros asuntos de trámite.

La Junta de Gobierno solo lo hizo una vez y aparte de tratar asuntos ordinarios, el Sr. Presidente comunicó la firma de un acuerdo de cooperación con el Museo de Ciencias y Tecnología de la Ciudad de Las Palmas. En él se contemplan actos culturales de interés y el uso, por parte de la Academia, de su Salón de Actos.

También se comunicó a los asistentes la disposición de una página web ubicada en la dirección:

<http://webpages.ull.es/acanacie>

Para finalizar, señalamos que siempre aparecen en nuestras reuniones: la escasez de fondos para poder realizar dignamente nuestras actividades, y que con respecto a la sede, una vez más, han resultado fallidas nuestras gestiones y expectativas.