

# FÁRMACOS QUE CONTIENEN GRUPO NITRILLO.

## APLICACIONES BIOLÓGICAS.

Teresa Arquero Sánchez. Trabajo de Fin de Grado, curso 2016-2017.

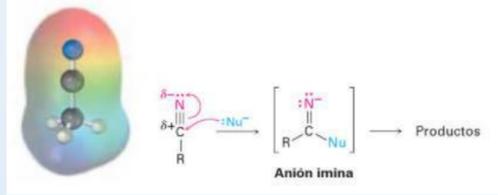
Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense Madrid.



### INTRODUCCIÓN

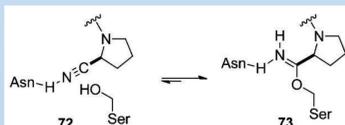
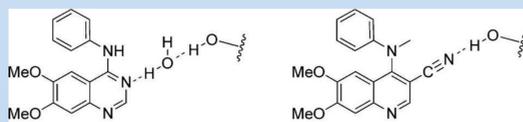
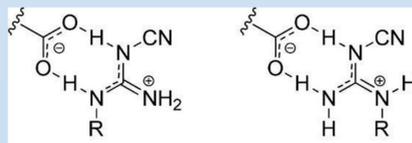
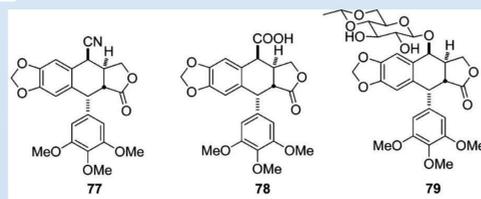
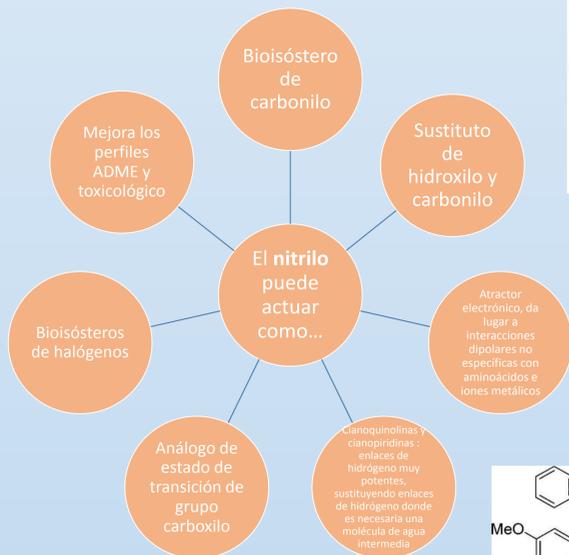
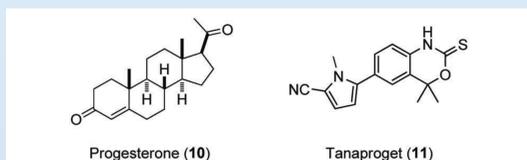
Más de 30 fármacos que contienen en su estructura un grupo nitrilo se prescriben hoy en día para una gran variedad de indicaciones.

El estudio del mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia de estos compuestos, ha permitido profundizar en el conocimiento de las funciones que puede representar a nivel biológico.



### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El estudio de estas interacciones nos da a conocer que la función biológica del grupo nitrilo, en los principios activos que lo contienen, varía considerablemente.

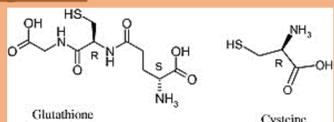


### Ensayos de Toxicidad

En el desarrollo de nuevos fármacos, es fundamental el estudio de la toxicidad de los principios activos candidatos, para así poder continuar con su progreso.

Publicaciones relacionadas con la toxicidad de compuestos que contienen nitrilo.

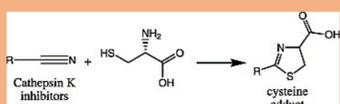
#### Evaluación de la toxicidad potencial de compuestos con nitrilo por medio de su reacción con glutatión



La reacción muy rápida de los compuestos con glutatión puede dar lugar a un posible riesgo de toxicidad, ya sea por agotamiento del glutatión o por su unión irreversible a las proteínas.

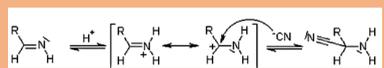
#### Modelo de estudio de toxicidad de fármacos con grupo nitrilo por estudio de su reactividad con metanotio

El ensayo se realizó con tres clases diferentes de inhibidores de la catepsina K, y se encontró que los inhibidores con nitrilos muy electrófilos, también presentan una unión covalente e irreversible a los microsomas hepáticos en ausencia de NADPH.



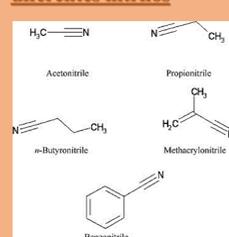
#### “Estudio comparativo de toxicidad de diversos nitrilos alifáticos”

Se ha postulado que los nitrilos alifáticos manifiestan su toxicidad mediante la liberación de cianuro.



Después del estudio se vio que la toxicidad expresada por los nitrilos alifáticos depende no sólo de la liberación de cianuro, sino también de su grado de insaturación. Con los nitrilos aromáticos insaturados, la liberación de cianuro desempeña un papel mínimo en la toxicidad.

#### Evaluación de la actividad genotóxica de diferentes nitrilos



Se necesitarán estudios adicionales para establecer un vínculo entre las estructuras de estos nitrilos y las vías metabólicas que conducen a la genotoxicidad.

### OBJETIVOS

Estudiar el comportamiento del grupo nitrilo a nivel biológico, y explicar el porqué de su presencia tan general en el diseño de nuevos fármacos.

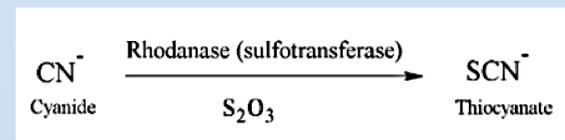
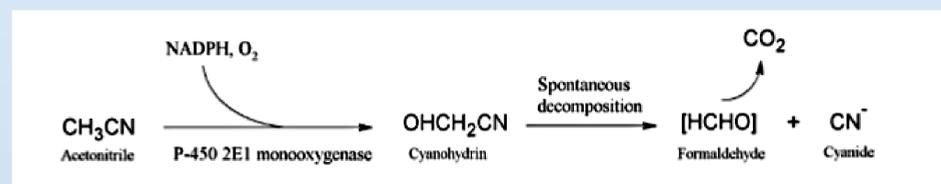
### METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos publicados recientemente en las bases de datos pubmed y medline, relacionados con los fármacos que contienen el grupo nitrilo en su estructura y el metabolismo de estos compuestos.

#### Metabolismo grupo nitrilo

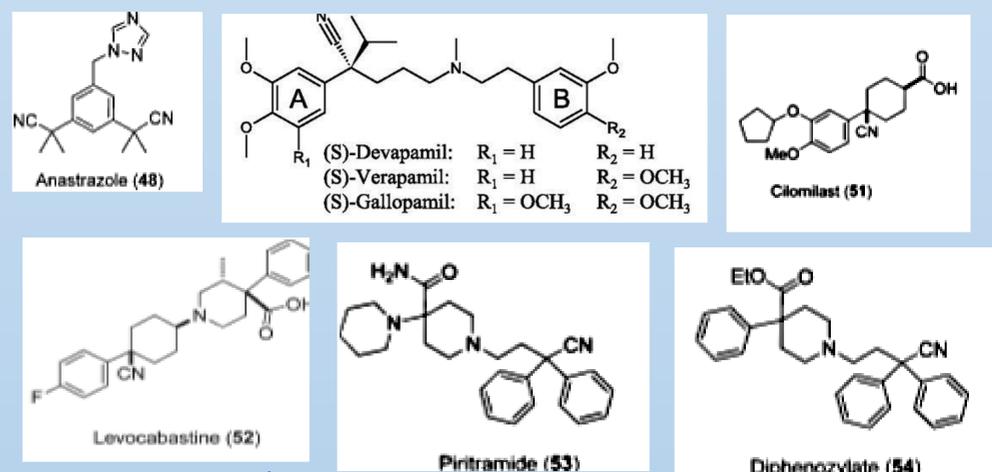
Una gran parte de los fármacos que contienen grupo nitrilo son eliminados sin que este grupo sufra transformaciones.

En cambio, los productos nitrilos no aptos como fármacos, es posible que den lugar a toxicidad debido a su metabolismo, esto queda de manifiesto en los estudios que se han realizado con acetonitrilo.



#### Ejemplos de fármacos con grupo nitrilo

Desarrollamos como ejemplo los arilacetone nitrilos, ya que tienen gran importancia y diversidad en cuanto a sus funciones en la clínica actual.



### CONCLUSIÓN

El hecho de que el grupo nitrilo tenga una presencia tan general en el diseño de nuevos fármacos se debe a que este puede comportarse de diversas formas: da lugar a interacciones polares, es un fuerte aceptor del enlace de hidrógeno, atractor electrónico, puede formar uniones covalentes reversibles o actuar como bioisómero de halógenos.

Existe la posibilidad de que los principios activos o sustancias que contienen grupos nitrilos en su estructura den lugar a toxicidad, por ello a la hora de progresar en el desarrollo de fármacos se han descrito métodos para el estudio de esta y así decidir si seguir adelante o no.

### BIBLIOGRAFÍA

- Fraser F. Fleming, Lihua Yao, P.C. Ravikumar, Lee Funk, and Brian C. Shook. Nitrile-containing pharmaceuticals: Efficacious roles of the nitrile Pharmacophore. J. Med. Chem. 2010; 53: 7902-7917
- The impact of acetonitrile on human health: Clinical and toxicological overview por João Cleverson Gasparetto; Thais Guimarães de Francisco; Francinete Ramos Campos. Int J Child Health and Human Dev 2012; 5 (3): 289-300.
- MacFaul, P. A.; Morley, A. D., Crawford, J. J. A simple in vitro assay for assessing the reactivity of nitrile containing compounds. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009; 19: 1136-1138.
- Oballa, R. M.; Truchon, J.-F.; Bayly, C. I.; Chaurat, N.; Day, S.; Crane, S. Berthelette, C. A generally applicable method for assessing the electrophilicity and reactivity of diverse nitrile containing compounds. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007; 17: 998-1002.
- A.E. Ahmed, M.Y. Farooqui, Comparative toxicities of aliphatic nitriles, Toxicol. Lett. 1982; 12: 157-163.
- J.-C.; Hseu, Y. C.; Chen, C.-H.; Wang, S.-H. and Chen, S. C. Comparative investigations of genotoxic activity of five nitriles in the comet assay and the Ames test. J. Hazard. Mater. 2009; 169: 492-497.