

# PROFÁRMACOS DE NUCLEÓTIDOS. FOSFATOS Y FOSFONATOS

MIRIAN VILLASEÑOR CASERO  
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense  
de Madrid



## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los análogos de nucleósidos, debido a su similitud estructural con los nucleósidos naturales, pueden sustituir a estos en la biosíntesis de ADN o ARN e interferir en su replicación.

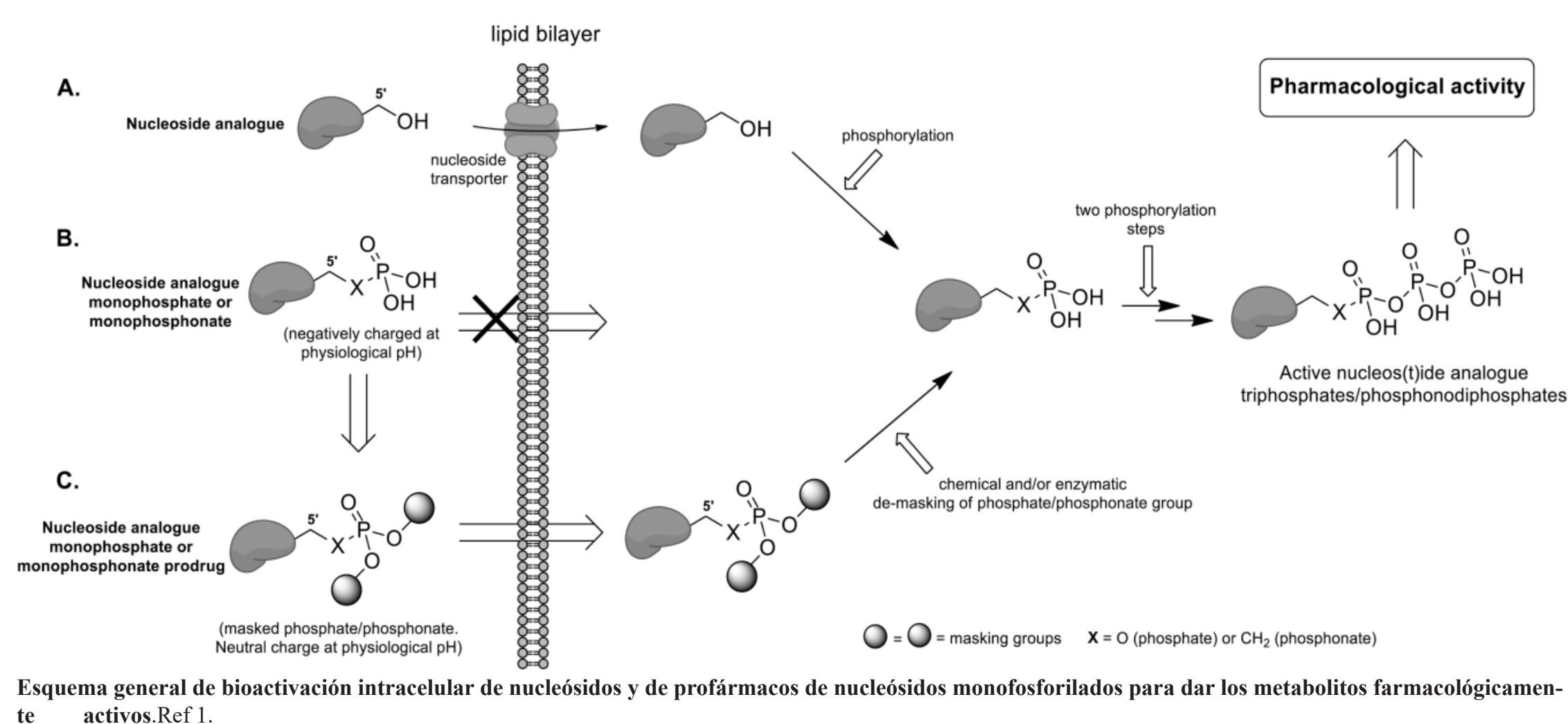
ACTIVIDAD ANTIVIRAL  
Y ANTINEOPLÁSICA

LIMITACIÓN: deben sufrir un proceso de trifosforilación para ejercer su acción. Primera fosforilación paso limitante.

Los análogos de nucleótidos monofosfato permiten una conversión al metabolito activo más rápida y eficaz.

LIMITACIÓN: malas propiedades farmacocinéticas

Esto ha llevado al desarrollo de profármacos de nucleótidos que enmascaren el grupo fosfato mejorando con ello la lipofilia y biodisponibilidad oral.



Esquema general de bioactivación intracelular de nucleósidos y de profármacos de nucleósidos monofosforilados para dar los metabolitos farmacológicamente activos. Ref 1.

## OBJETIVOS

Entre las posibles formas de "enmascarar" el grupo fosfato se pueden distinguir desde una perspectiva química dos grupos: tipo fosfato o fosfonato y tipo fosforamidato o fosfonamidato. En el presente trabajo se analizarán los profármacos de tipo fosfato o fosfonato, profundizándose en las ventajas que presentan algunas de las diferentes familias que los componen.

## METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre las nuevas estrategias en el desarrollo de profármacos de nucleótidos y su aportación terapéutica como antivirales y antineoplásicos. La información ha sido obtenida de diversas bases de datos informatizadas como PubMed, Science Direct y SciELO, entre otras.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

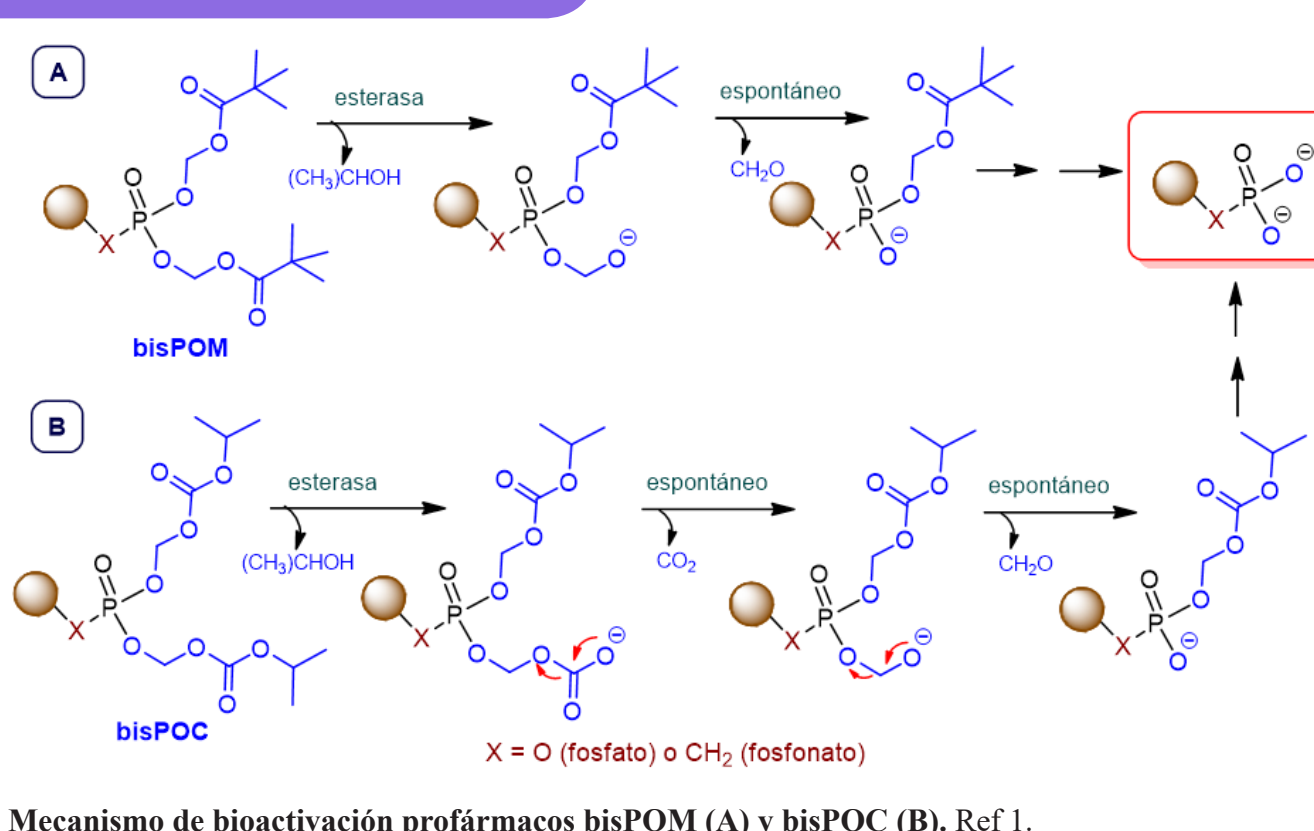
### Profármacos BisPOM y BisPOC

**Grupo enmascarador:** pivaloiloxi-metilo (bisPOM) e isopropiloxycarboniloximetilo (bisPOC).

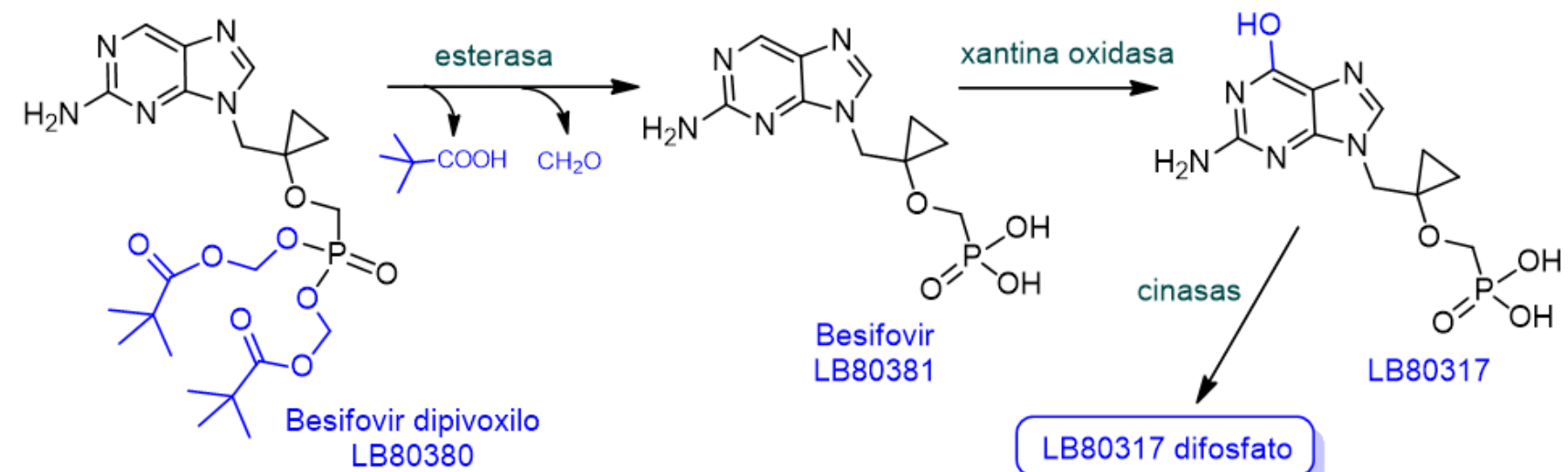
**Mecanismo de bioactivación:** iniciado por esterasas endógenas.

**Ventajas del diseño:** Aumento de la lipofilia → Mejora de la absorción oral.

**Profármacos en uso terapéutico:** adefovir dipivoxilo y tenofovir disoproxil.



Mecanismo de bioactivación profármacos bisPOM (A) y bisPOC (B). Ref 1.



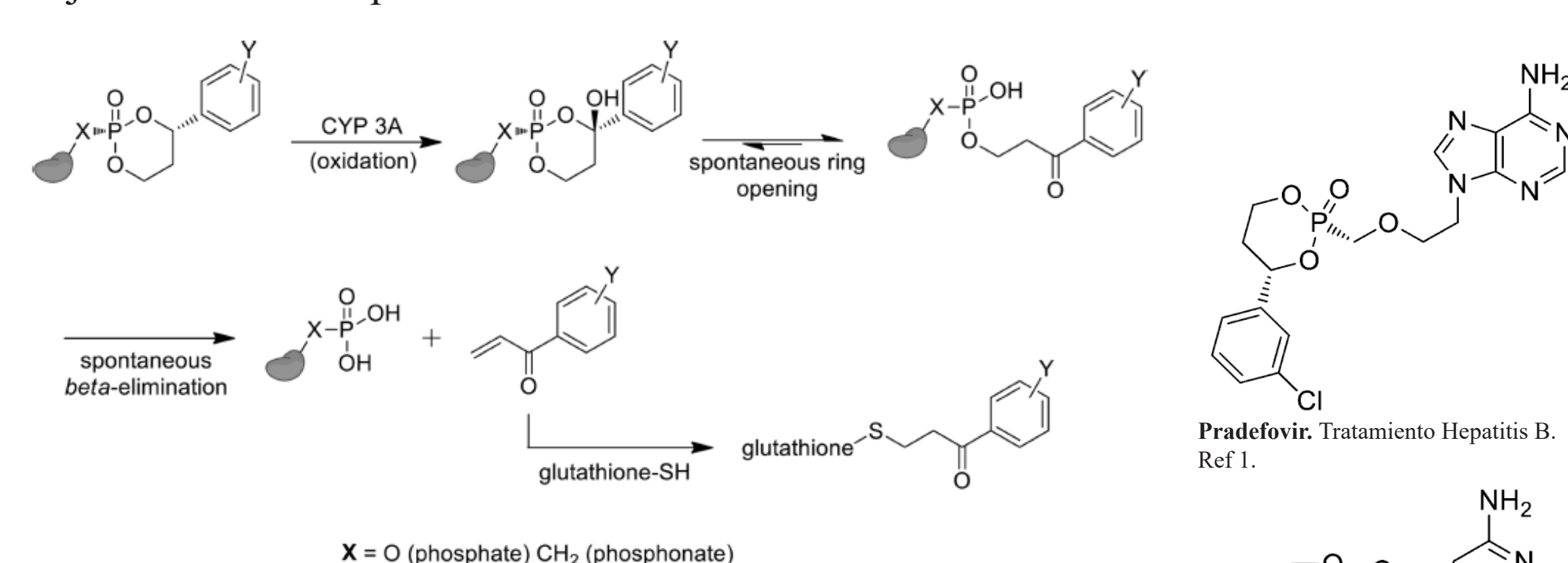
Mecanismo de bioactivación selectiva en el hígado del profármaco besifovir. Tratamiento Hepatitis B. Ref 1.

### Profármacos HepDirect

**Grupo enmascarador:** éster cíclico de 1-aryl-1,3-propanodiol

**Mecanismo de bioactivación:** metabolismo selectivo por el citocromo CYP3A4.

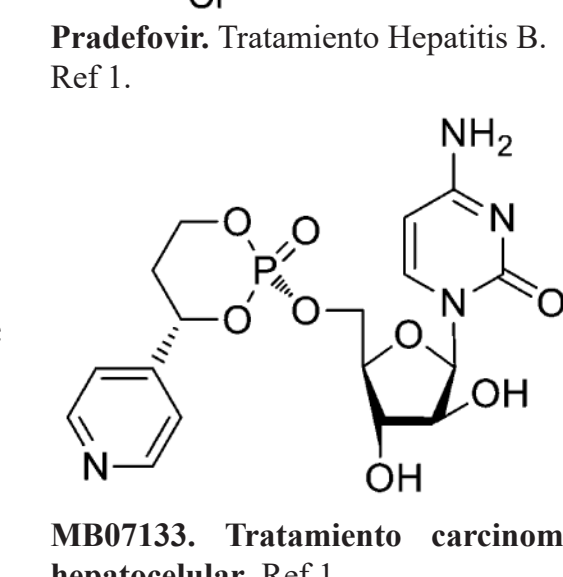
**Ventajas del diseño:** bioactivación selectiva en el hígado. Permite disminución de la dosis y mejoras en la biodisponibilidad oral.



X = O (fosfato) CH<sub>2</sub> (fosfonato)

Mecanismo de bioactivación profármacos HepDirect. Ref 1.

La oxidación en posición bencílica que inicia la bioactivación de este tipo de profármacos es dependiente de la estereoquímica del compuesto ya que sólo los isómeros de configuración cis presentan actividad.

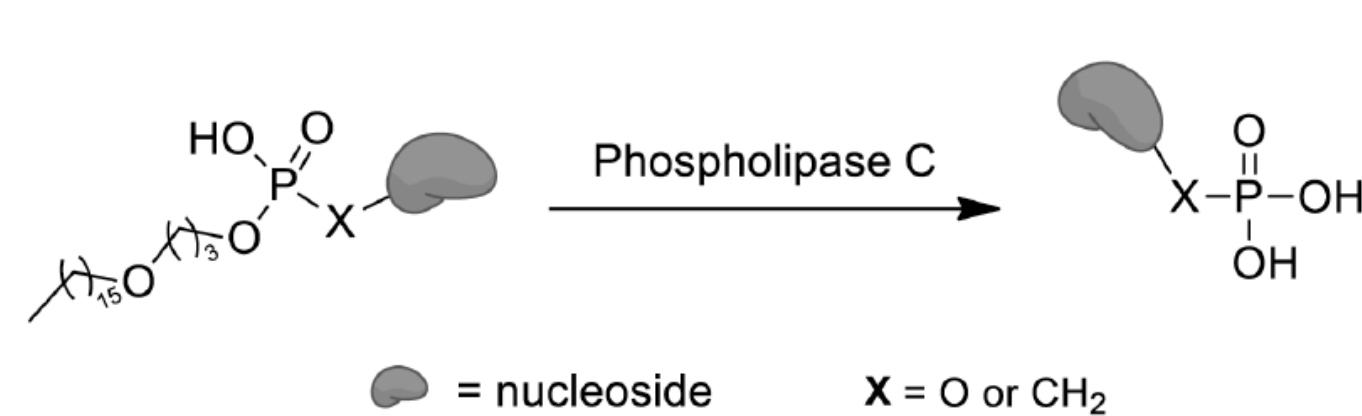


### Profármacos monoéster de alcoxilquilo

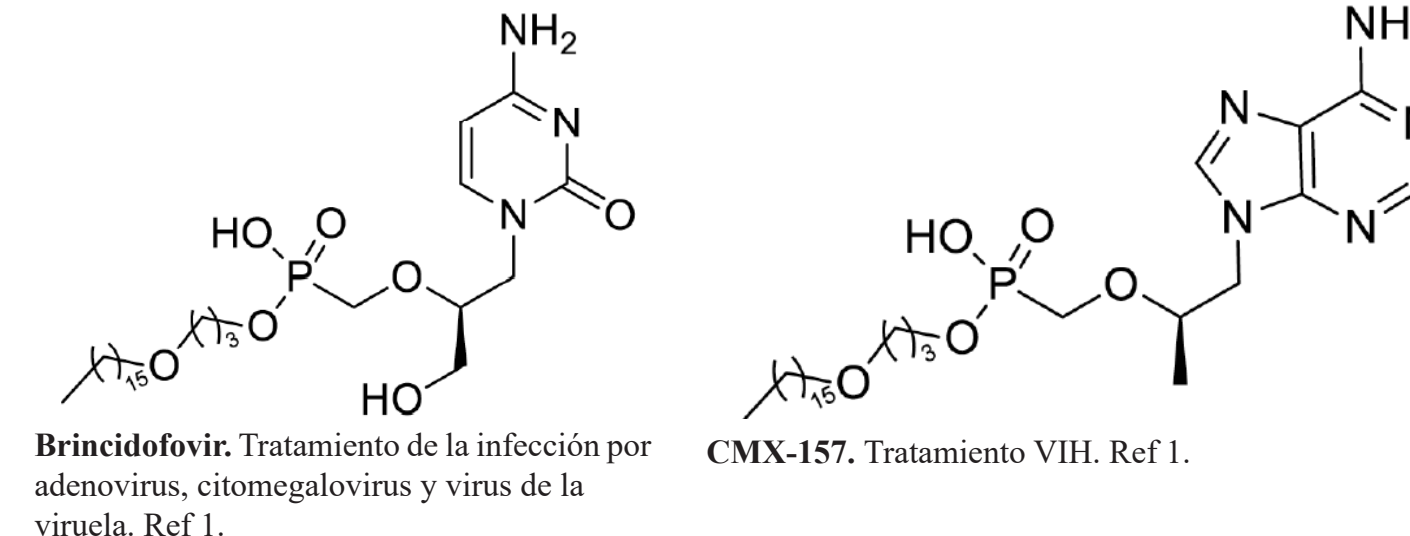
**Grupo enmascarador:** monoésteres de alcoxilquilo.

**Mecanismo de bioactivación:** fosfolipasas endógenas.

**Ventajas del diseño:** mejora considerable de la biodisponibilidad oral al aprovechar los mecanismos de transporte activo de fosfolípidos en el intestino. El diseño mimetiza los fosfolípidos endógenos permitiendo el transporte activo a través de la pared intestinal.



Mecanismo de bioactivación monoésteres de alcoxilquilo. Ref 1.

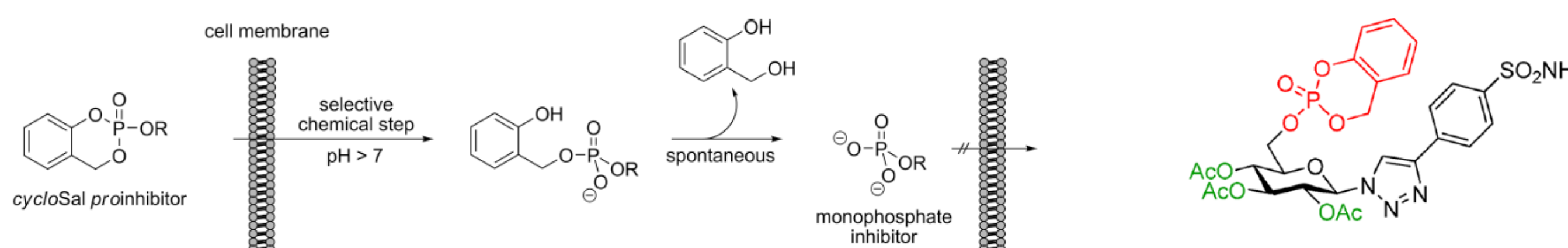


### Profármacos CycloSal

**Grupo enmascarador:** alcohol salicílico.

**Mecanismo de acción:** hidrólisis química espontánea dependiente del pH.

**Ventajas del diseño:** permite el paso a través de membranas y la posterior retención del fármaco activo en el interior celular.



Mecanismo de bioactivación profármacos cycloSal. Ref 3.

Proinhibidores de glucosil-6-fosfato. Potencial inhibidor selectivo de anhidrasa carbónica. Ref 3.

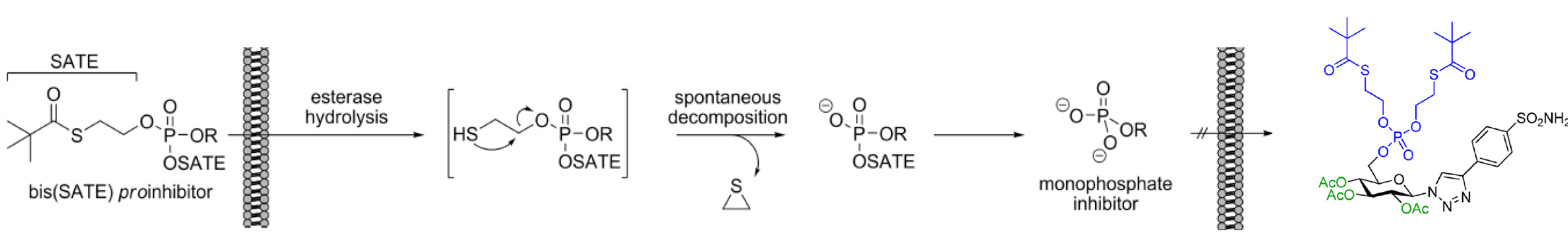
### Profármacos SATE

**Grupo enmascarador:** S-acil-2-tioetilo.

**Mecanismo de acción:** hidrólisis química espontánea.

**Ventajas del diseño:** permite el paso a través de membranas y la posterior retención del fármaco activo en el interior celular.

**Limitación:** la toxicidad y la posible actividad mutagénica del sulfuro de etileno liberado durante la bioactivación limita las posibles aplicaciones terapéuticas.



Mecanismo de bioactivación profármacos SATE. Ref 3.

Proinhibidores de glucosil-6-fosfato. Potencial inhibidor selectivo de anhidrasa carbónica. Ref 3.

## CONCLUSIONES

Los profármacos de nucleótidos representan una herramienta prometedora para mejorar la actividad de los análogos de nucleósido (o nucleótido) en la terapia antiviral y antineoplásica, incluso han permitido el uso terapéutico de muchos fármacos inicialmente descartados por no lograr concentraciones intracelulares adecuadas.

Dentro de las descritas en esta revisión bibliográfica podríamos decir que la estrategia HepDirect, los conjugados con lípidos y los profármacos bisPOC y bisPOM han dado los resultados más prometedores.

## BIBLIOGRAFÍA

- Thornton PJ, Kadri H, Miccoli A, Mehellou Y. PAPER 1: Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrug Clinical Candidates. *J Med Chem.* 2016;46(Suppl.1)(S159):10400-10.
- Hostetler KY. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: Current state of the art. 2009;82:84-98.
- Rankin GM, Vullio D, Supuran CT, Poulsen SA. Phosphate Chemical Probes Designed for Location Specific Inhibition of Intracellular Carbonic Anhydrases. *J Med Chem.* 2015;58(18):7580-90.
- Mackman RL, Cihlar T. Prodrug Strategies in the Design of Nucleoside and Nucleotide Antiviral Therapeutics. *Annu Rep Med Chem.* 2004;39(04):305-21.