

## COLABORACIONES EN QUÍMICA

## LAS DROGAS DE DISEÑO FRENTE A LOS MEDICAMENTOS

## INTRODUCCIÓN

Nuevos medicamentos son introducidos, en número cada vez más pequeño, después de años de evaluación toxicológica. Carecen de toxicidad aguda aunque hay casos de fármacos retirados del mercado por problemas de toxicidad crónica.

¿Cuántas personas se dedican a crear drogas de diseño (también llamadas drogas de síntesis)? ¿Cuántos recursos invierten? ¿Cómo las diseñan? En el campo del medicamento estos datos son conocidos y la cuantía de dinero y el saber implicados son considerables.

¿Cómo es posible que productos que carecen totalmente de estudios de toxicidad no ocasionen más muertes? Debemos desestimar los casos de impurezas tóxicas (muy frecuentes ya que no hay ningún control de calidad) y de sobredosis, que no se producen con los fármacos.

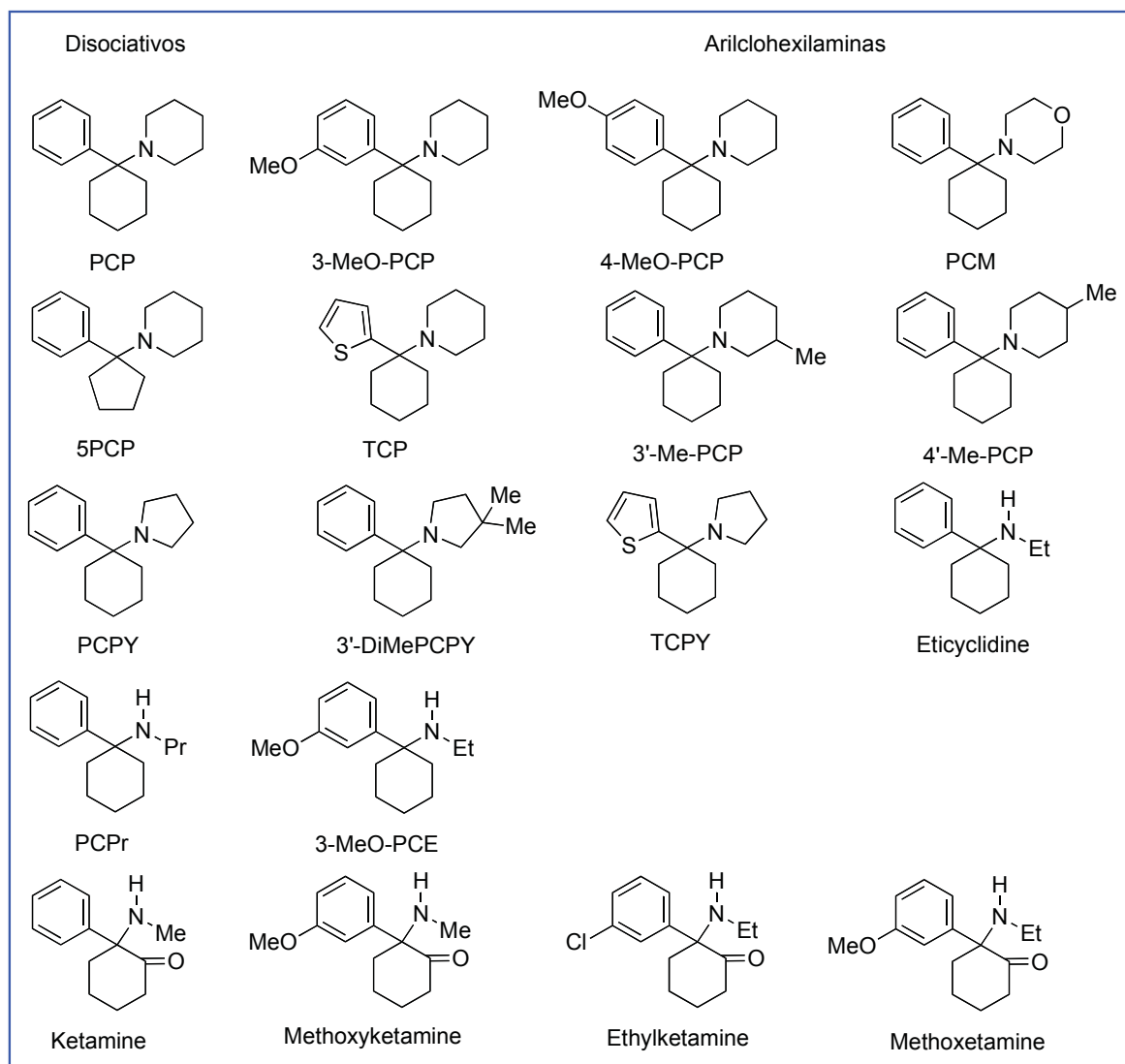


Figura 1. Arlciclohexilaminas.

## TIPOS DE MOLÉCULAS

Para discutir esas cuestiones es útil representar las grandes familias químicas que sirven de base a las drogas de diseño [1]. Serán nombradas con las iniciales y los nombres anglosajones, aunque varias de ellas tienen nombres triviales (éxtasis, polvo de ángel, china blanca, eva, droga del amor...), sin utilizar una nomenclatura sistemática. Las hemos clasificado en arilciclohexilaminas (Figura 1), fenetilaminas (Figuras 2-4), indoles (Figuras 5-8), piperidinas (Figura 9) y varios (Figura 10). A pesar de su extensión, las moléculas de dichas figuras

representan sólo una pequeña parte de todas las existentes, aunque pretende incluir las más conocidas (las más utilizadas), ya que drogas de diseño, a lo largo de los últimos 50 años, han aparecido varios miles [2]. Tampoco entraremos en problemas legales [3] salvo para recordar que, para prohibir una nueva droga de diseño, se necesita: 1) encontrarla, 2) determinar su estructura [4], 3) estudiar sus propiedades farmacológicas, 4) acudir a las autoridades competentes y 5) prohibirla, proceso que suele llevar unos seis meses, como mínimo. Tiempo suficiente para obtener pingües beneficios y para introducir otra nueva molécula.

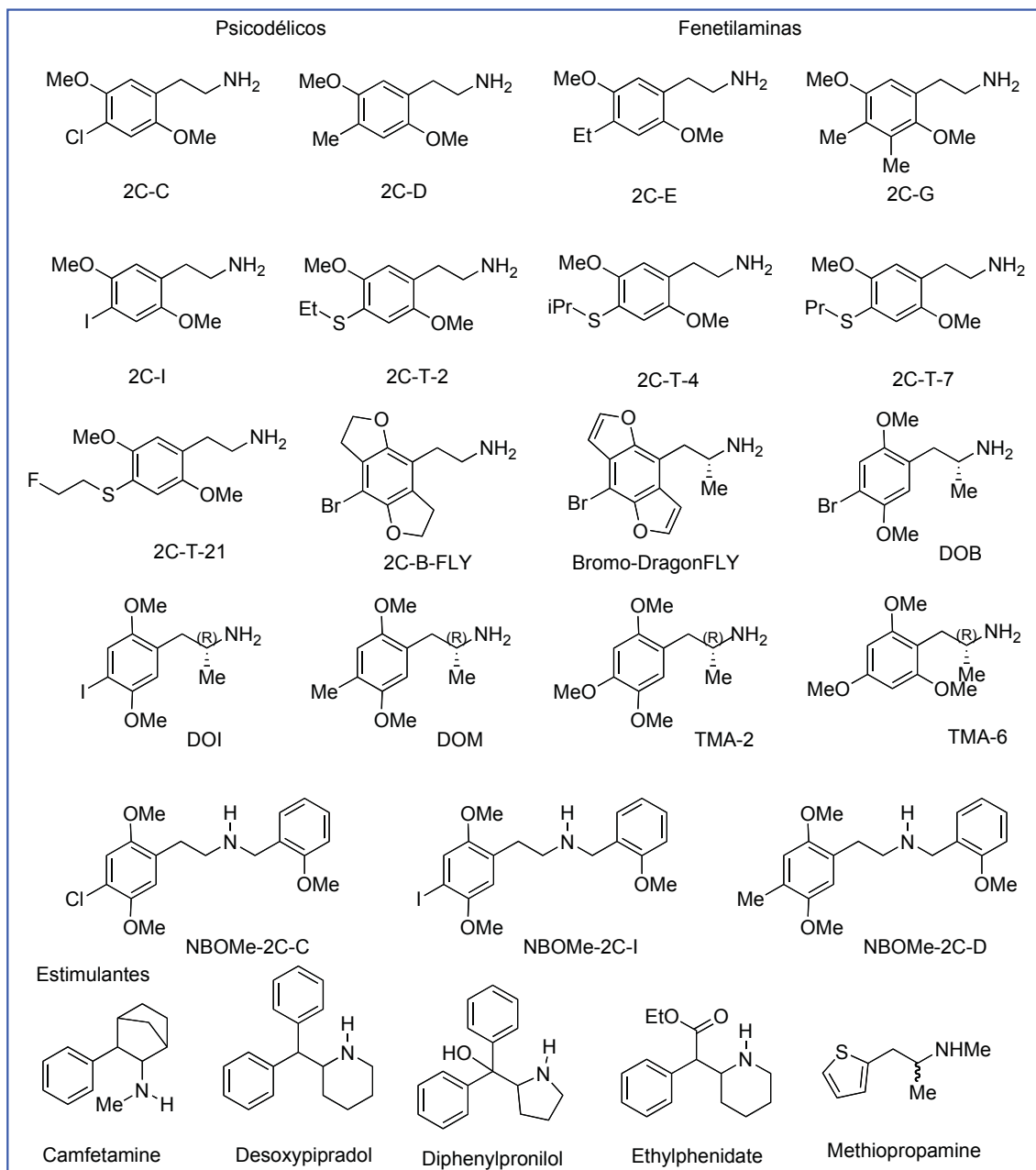


Figura 2. Fenetilaminas (1).

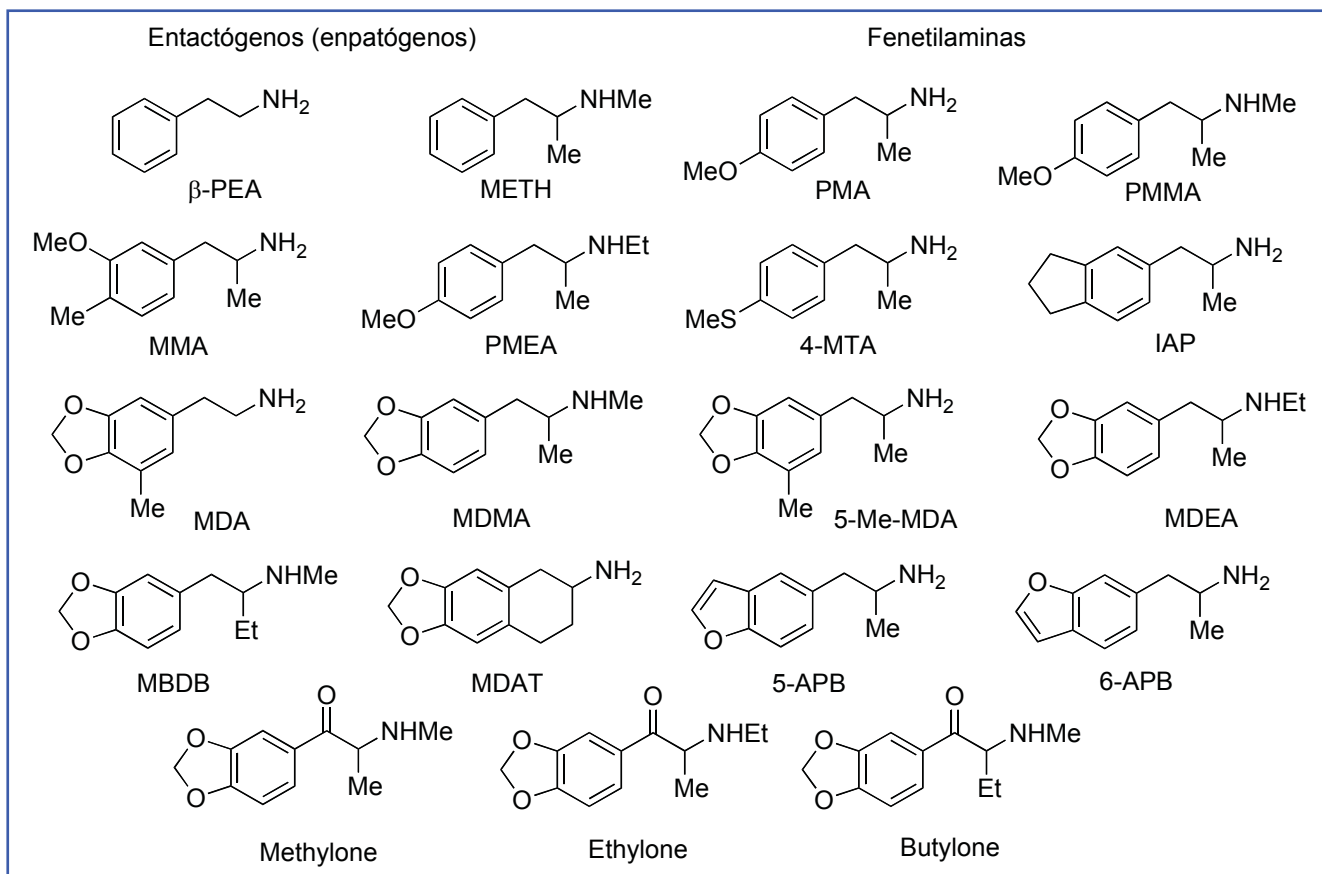


Figura 3. Fenetilaminas (2) (ver nota [5]).

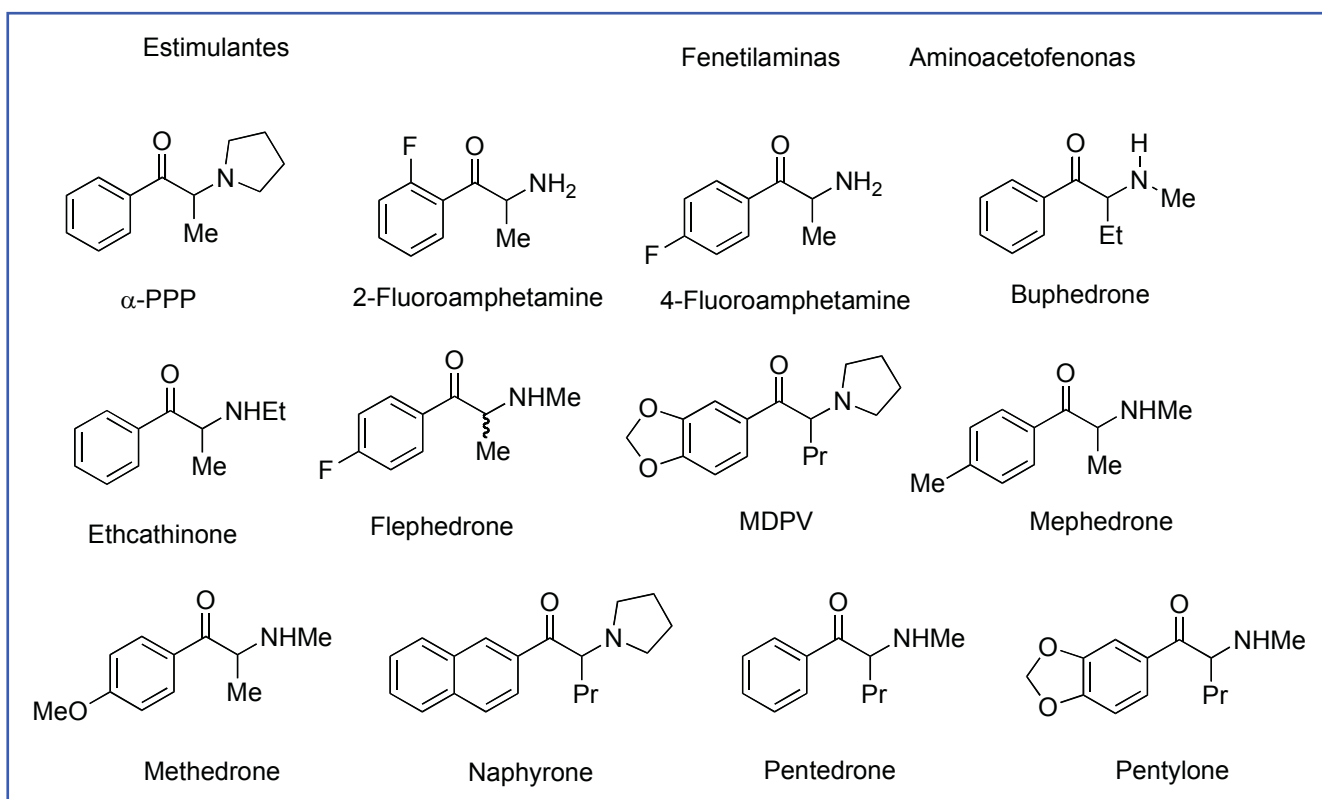


Figura 4. Fenetilaminas (3).

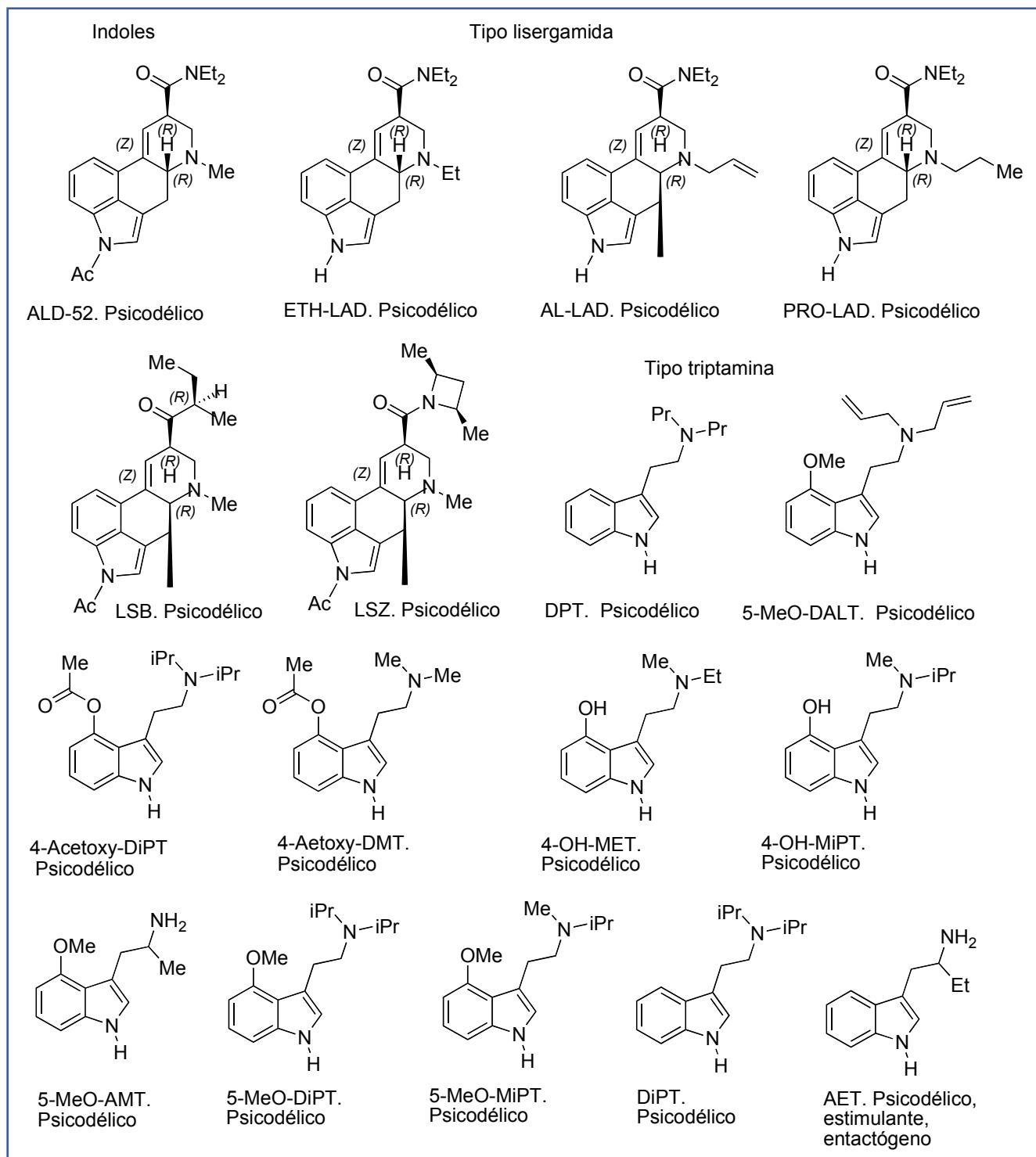


Figura 5. Indoles (1).

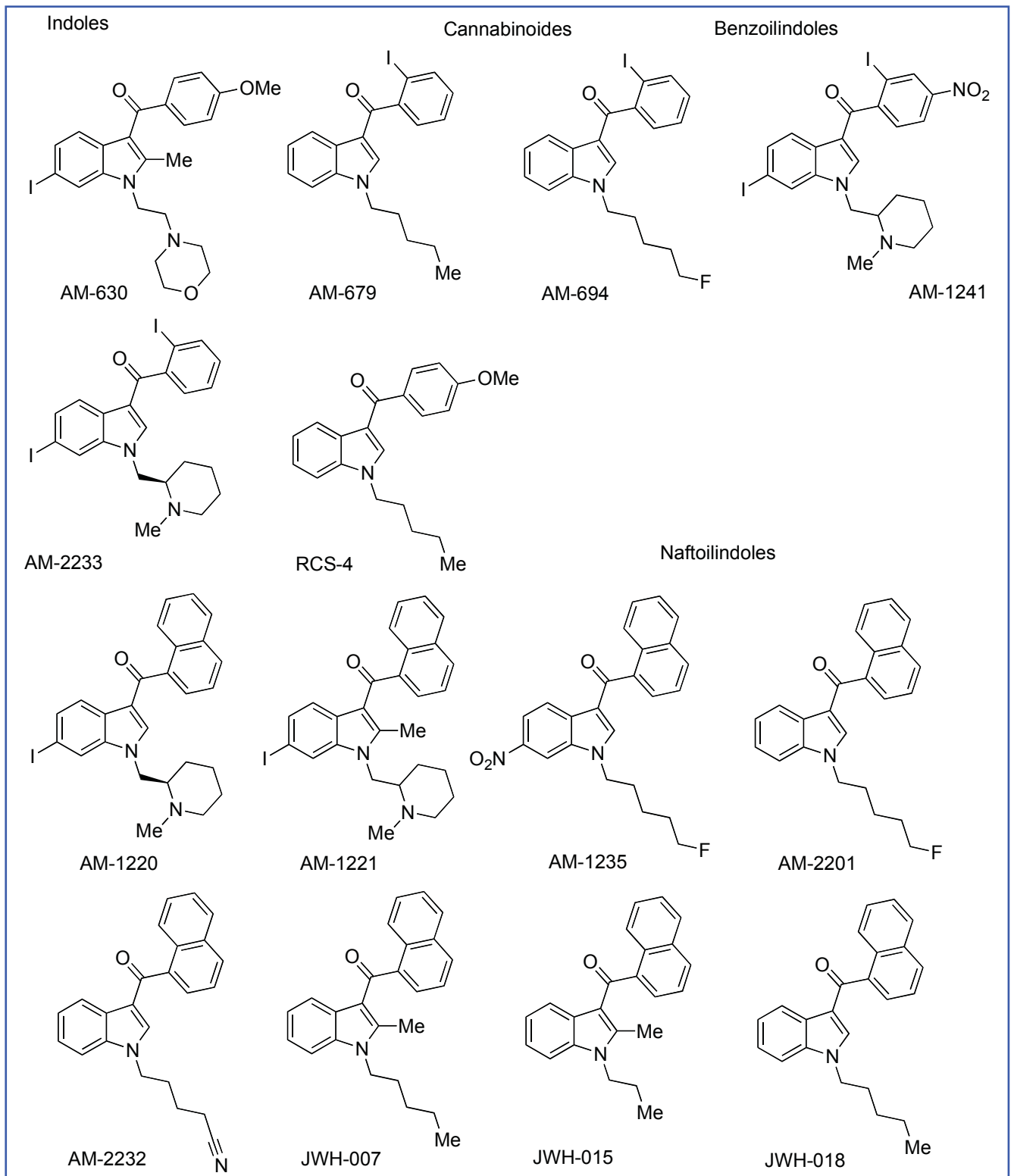


Figura 6. Indoles (2).

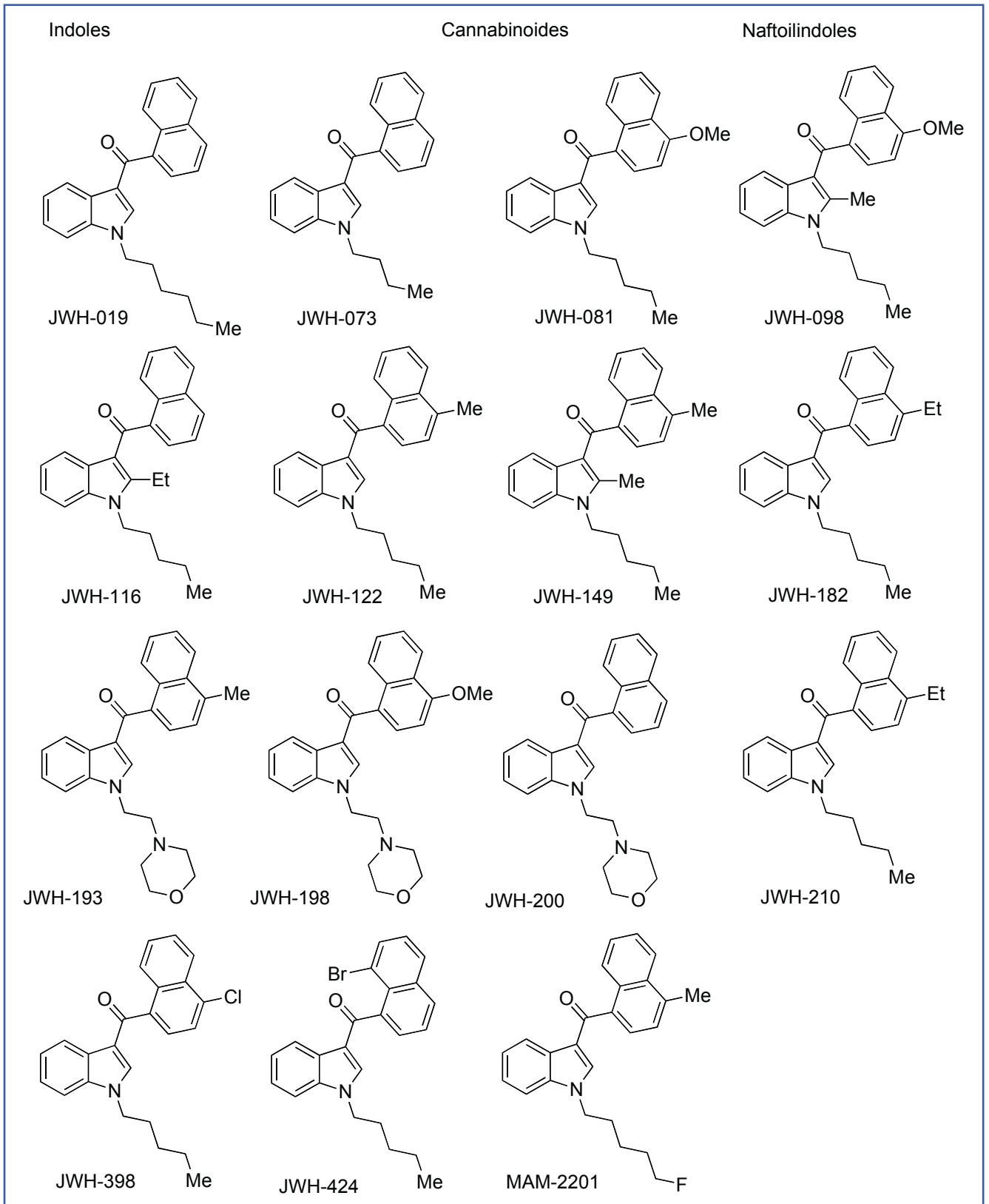


Figura 7. Indoles (3).

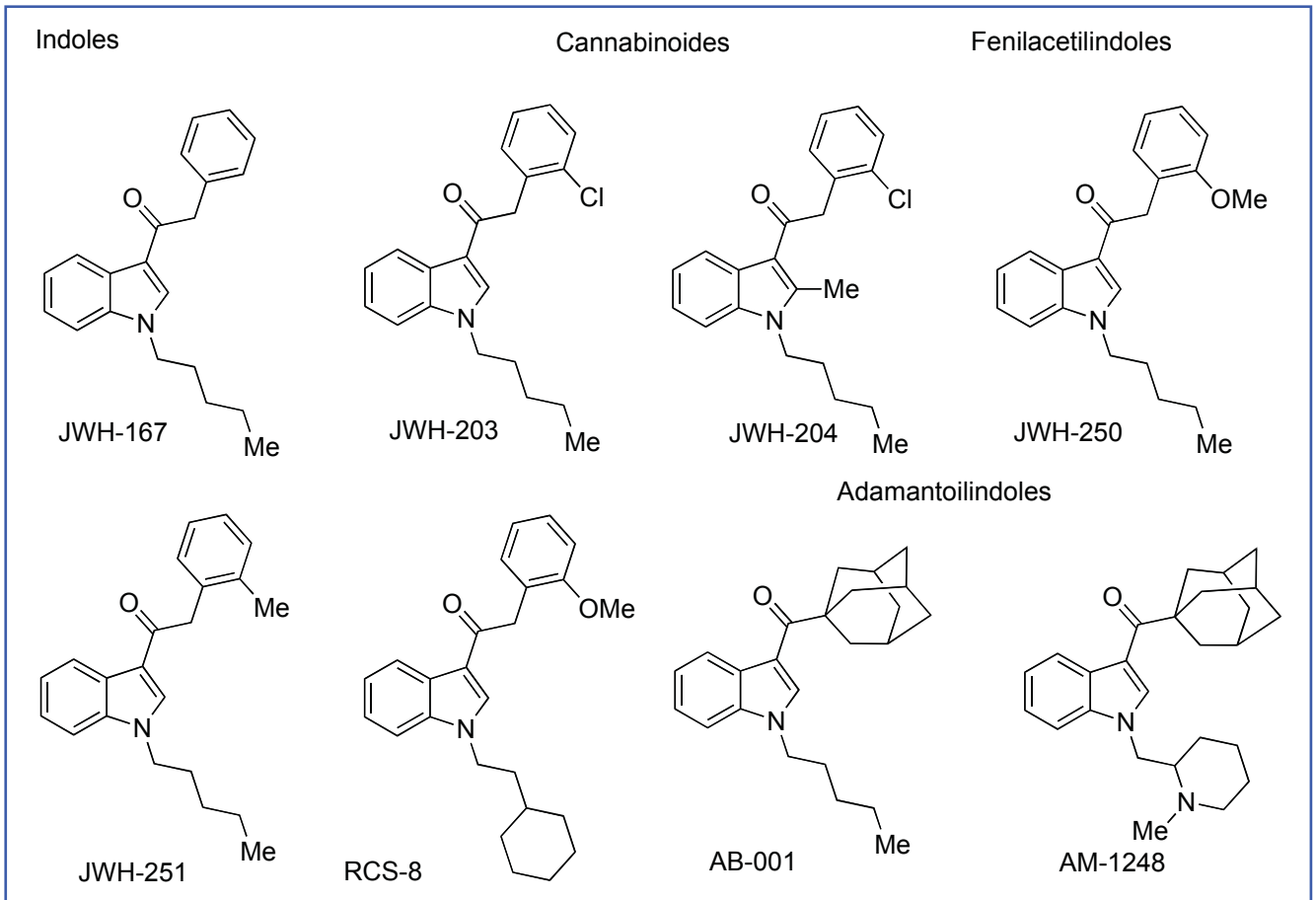


Figura 8. Indoles (4).

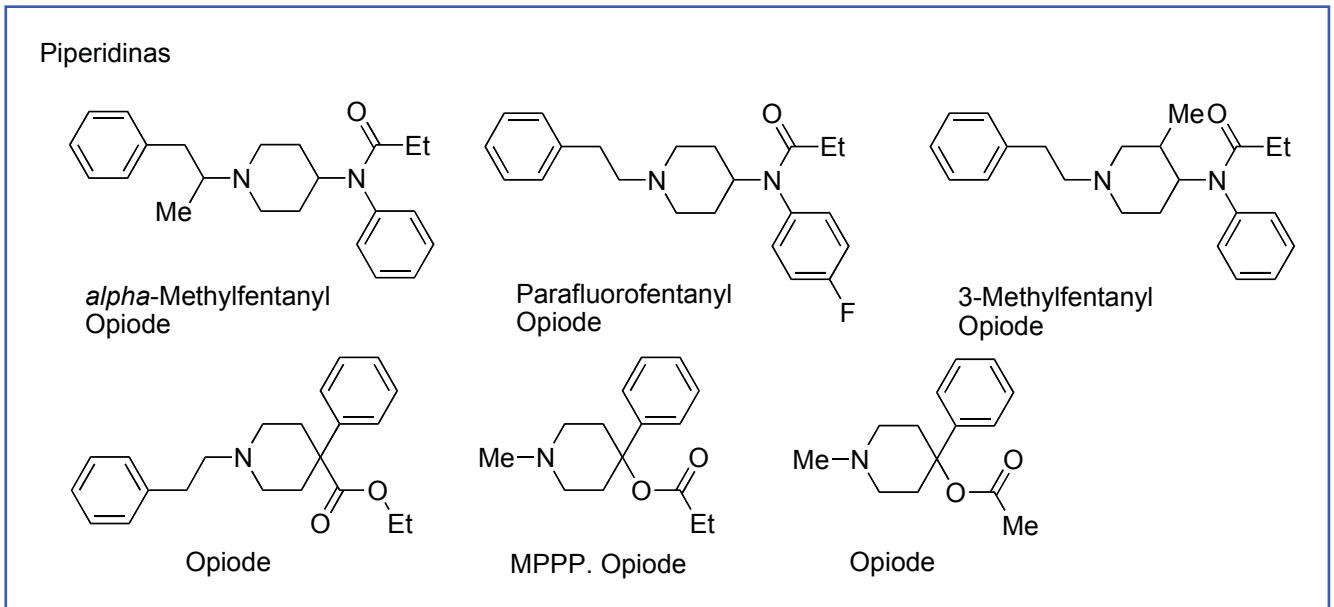


Figura 9. Piperidinas.

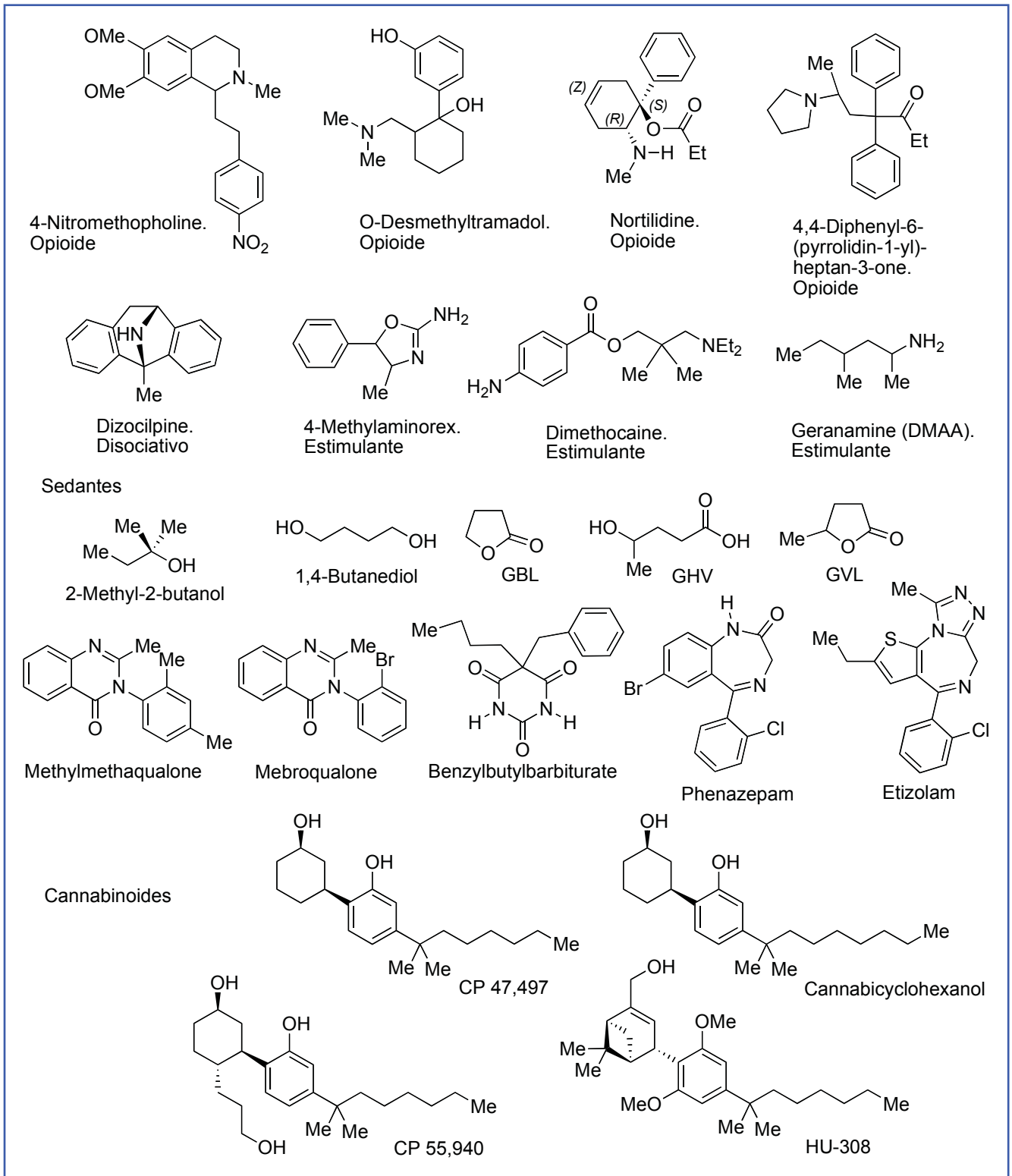


Figura 10. Varios.



De estructura muy similar a la del Phenazepam, está el Flunitrazepam (Rohipnol®), la droga de las violaciones.

La Figura 10 contiene estructuras con pocos representantes. Dejando aparte los muy específicos

cannabinoides, las demás estructuras son susceptibles de fácil modificación química. En muchos casos es obvia la estructura de la que se partió (Figura 11).

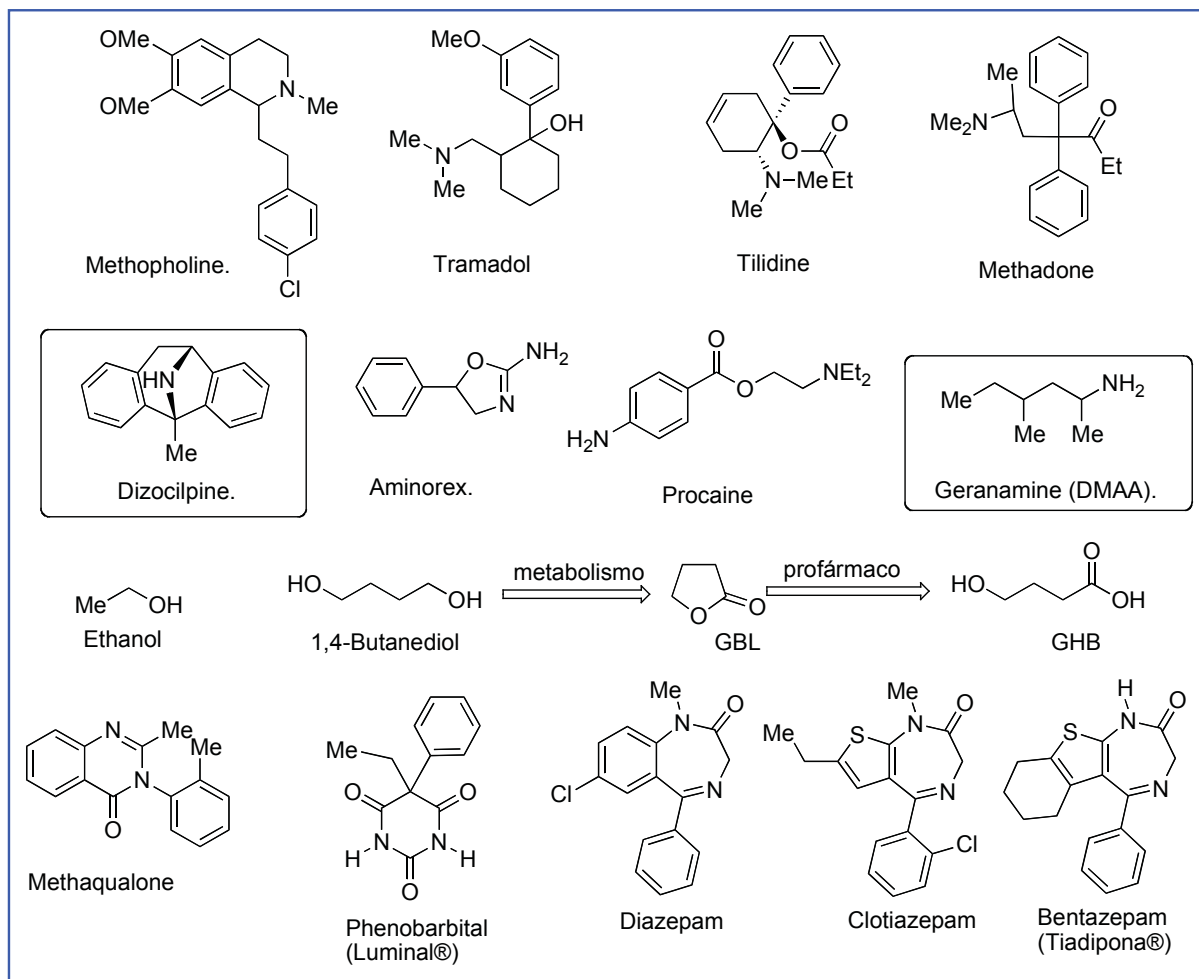


Figura 11. Precursores de las drogas de la Figura 10.

Para la dizocilpina [6] y la geranamina no hemos encontrado fármacos relacionados, a no ser los antidepresivos tricíclicos en el primer caso. Algunos autores hablan de cocaína y fenciclidina [7].

## COMENTARIOS

1. Dentro de cada familia, los productos presentan un gran parecido estructural. Se ha sugerido que en el futuro aparecerán más compuestos relacionados con el fentanilo [8].
2. Los químicos "clandestinos" nunca descubren nuevas cabezas de serie, bien utilizan los productos ya descritos, bien los modifican ligeramente.
3. La casi totalidad de las "cabezas de serie" (Figuras 1 a 9) provienen de la industria farmacéutica. Recuerdan la fase de optimización (lead-optimization): productos que no son desarrollados, pero que figuran en las patentes.
4. Los productos de la fase intermedia de optimización son abandonados por la industria por diversas razones: potencia insuficiente, selectividad escasa, toxicidad aguda, toxicidad crónica, ... La frontera entre el uso de un producto químico, como fármaco o como droga, es borrosa, si bien los primeros buscan curar y los segundos obtener propiedades adictivas gratificantes.
5. Métodos como el uso de las relaciones estructura-actividad (SAR o QSAR), si se publican, son utili-

zadas para “diseñar drogas de diseño”. Así un estudio SAR de Janssen llevó al desarrollo del  $\alpha$ -metilfentanilo (china blanca).

6. El gran parecido químico de las drogas de diseño con fármacos en el mercado es lo que explica su aparente “seguridad”.
7. El coste de un fármaco depende más de los gastos necesarios para su descubrimiento y desarrollo que para su síntesis. Eso explica que el precio de fabricación de las drogas de diseño sea barato.
8. El Presidente Barack Obama ha firmado el 9 de julio de 2012 una ley que ilegaliza todos los derivados sintéticos de marihuana, dos estimulantes y nueve alucinógenos [9].

### ALGUNAS CONSIDERACIONES PERSONALES

- Habría que modificar la legislación para que las sustancias descubiertas en los laboratorios farmacéuticos con propiedades psicotrópicas no sean conocidas por el público general.
- Habría que modificar la legislación para introducir, con más facilidad, como fármacos nuevas estructuras moleculares si cumplen dos condiciones básicas: suponer un progreso terapéutico real y tener una estructura original. Una sociedad de riesgo cero es una sociedad paralizada.
- Habría que advertir a los investigadores, a través de los comités de ética, del posible mal uso de sus publicaciones [10].
- La inmensidad del espacio de permutaciones (ruleta molecular) hace impensable el agotamiento de las drogas de diseño. Mientras el precio de venta sea muy superior al precio de fabricación, seguirán llegando al mercado productos prohibidos.
- Puede ser lícito preguntarse: ¿Debería el Estado controlar la calidad de los estupefacientes?

### REFERENCIAS Y NOTAS

- [1] Todas las fórmulas que aquí figuran están en la red, accesibles a todo el mundo.
- [2] United Nations. Office on Drugs and Crime. Multilingual Dictionary of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances under International Control, New York, 2006.
- [3] <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/estupefacientesPsicotropos/home.htm>

- [4] Para el establecimiento de la estructura de la “China Blanca” (China White) ver Kram, T.C., Cooper, D.A. & Allen, A.C. Behind the identification of China White. *Anal. Chem.* **53**, 1379A–1386A (1981).
- [5] Los términos empatógeno y entactógeno son términos usados para designar una subclase de sustancias psicoactivas que producen efectos emocionales y sociales similares a aquellos producidos por el MDMA (éxtasis). El término empatógeno fue introducido, en 1983, por Ralph Metzner para designar los agentes químicos que inducen la sensación de empatía. Entactógeno lo fue por David E. Nichols, como una alternativa a “empatógeno”, tratando de evitar la asociación indebida de la misma con la connotación negativa aneja a la raíz griega “pathos” (sufrimiento). Nichols también pensaba que la palabra era limitante y que no cubría otros usos terapéuticos de los fármacos que van más allá de inculcar sentimientos de empatía. Ambos términos son esencialmente intercambiables ya que se refieren a los mismos productos químicos.
- [6] Chang, M.Y., Huang, Y.P., Lee, T.W. & Chen, Y.L. Synthesis of dizolzipine. *Tetrahedron* **68**, 3283–3287 (2012).
- [7] Kovacic, P. & Somanathan, R. Clinical physiology and mechanism of dizolzipine (MK-801). Electron transfer, radicals, redox metabolites and bioactivity. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **3**, 13–22 (2010).
- [8] Carroll, F.I., Lewin, A.H., Mascarella, S.W., Seltzman, H.H. & Reddy, P.A. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann. New York Acad. Sci.* **1248**, 18–38 (2012).
- [9] U.S. Criminalizes Designer Drugs, *Chem. Eng. News* **90**, issue 35 (2012).
- [10] M. L. Jimeno, I. Alkorta, C. Cano, N. Jagerovic, P. Goya, J. Elguero & C. Foces-Foces. Fentanyl and its analogue N-(1-phenylpyrazol-3-yl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl] propanamide:  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy, X-ray crystallography, and theoretical calculations. *Chem. Pharm. Bull.* **51**, 929–934 (2003).

José Elguero Bertolini  
*Instituto de Química Médica, CSIC*  
*Juan de la Cierva, 3, 28006-Madrid*  
*iqmbe17@iqm.csic.es*