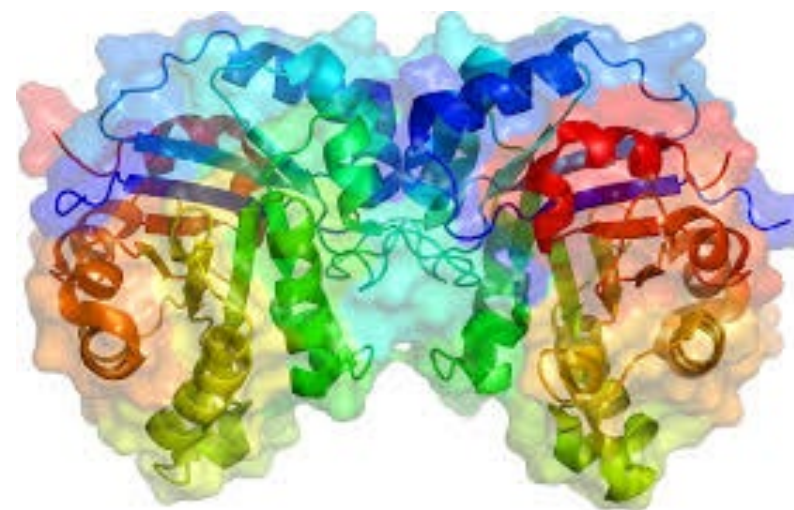




Dr. Yoarhy A. Amador Sánchez
yoarhy@xanum.uam.mx



Optimización de interacciones con el blanco



DISEÑO DE FÁRMACOS Y DESARROLLO

Etapas

- Identificar la enfermedad a tratar
- Identificar el blanco farmacológico
- Establecer procedimientos de prueba
- Encontrar un compuesto líder
- **Relaciones Estructura Actividad**
- Identificar un farmacóforo
- Diseño del fármaco – optimizando interacciones con el blanco
- Diseño del fármaco – optimizando propiedades farmacocinéticas
- Pruebas toxicológicas y de seguridad
- Desarrollo químico y producción
- Patentes y asuntos regulatorios
- Pruebas clínicas



RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD

OBJETIVO: Identificar que grupos funcionales son importantes para la unión y/o la actividad

Método

- Alterar, remover u ocultar un grupo funcional
- Ensayar la actividad del análogo
- Las conclusiones dependen del método de ensayo
 - in vitro* – pruebas para interacciones de unión con el blanco
 - in vivo* – pruebas para interacciones de unión y/o farmacocinética
- Si la actividad *in vitro* disminuye, implica que el grupo es importante para la unión
- Si la actividad *in vivo* no se afecta, implica que el grupo no es importante



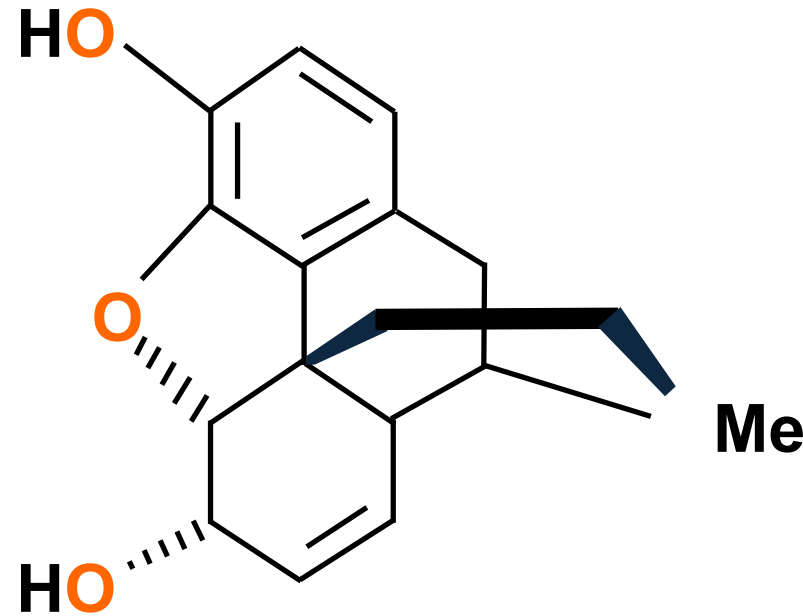
RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD

Notas sobre análogos

- Modificaciones pueden alterar la unión por efectos electrónicos / estéricos
- Los análogos mas sencillos de hacer son aquellos hechos a partir del compuesto líder
- Las modificaciones posibles pueden depender de otros grupos presentes
- Algunos análogos tienen que hacerse mediante una síntesis total (v. gr. reemplazar un anillo aromático con un anillo de ciclohexano)
- Permite la identificación de grupos importantes involucrados en la unión
- Permite la identificación del farmacóforo

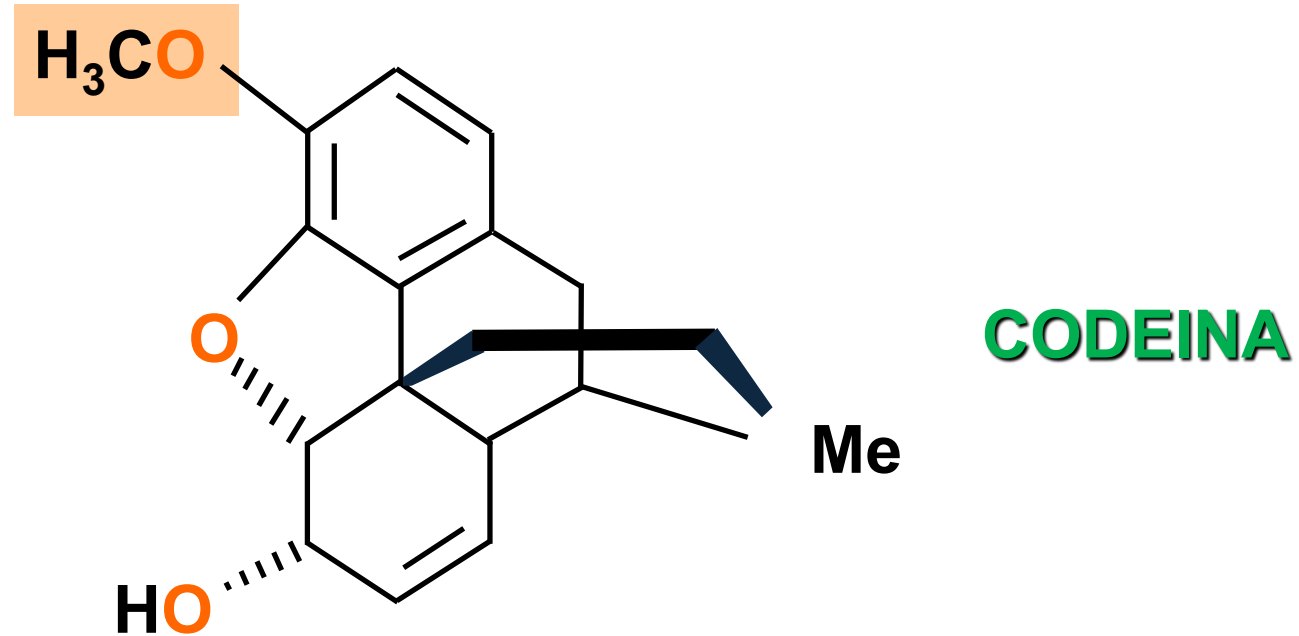


RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD

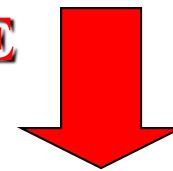


MORFINA

RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD

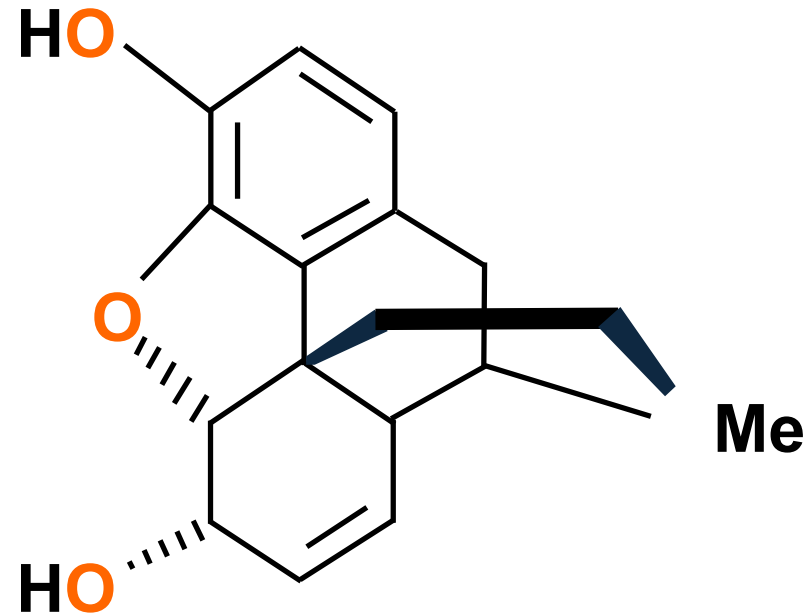


LA ACTIVIDAD CAE



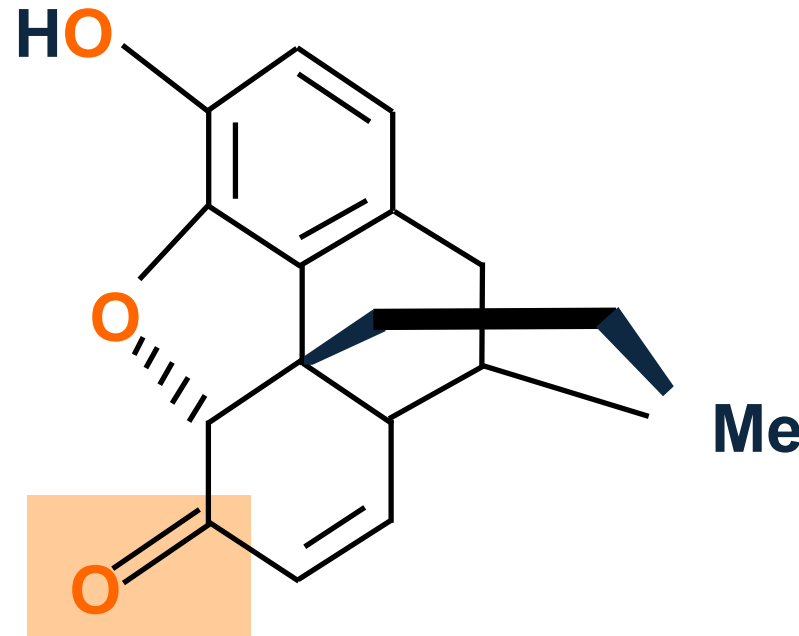


RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD



MORFINA

RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD

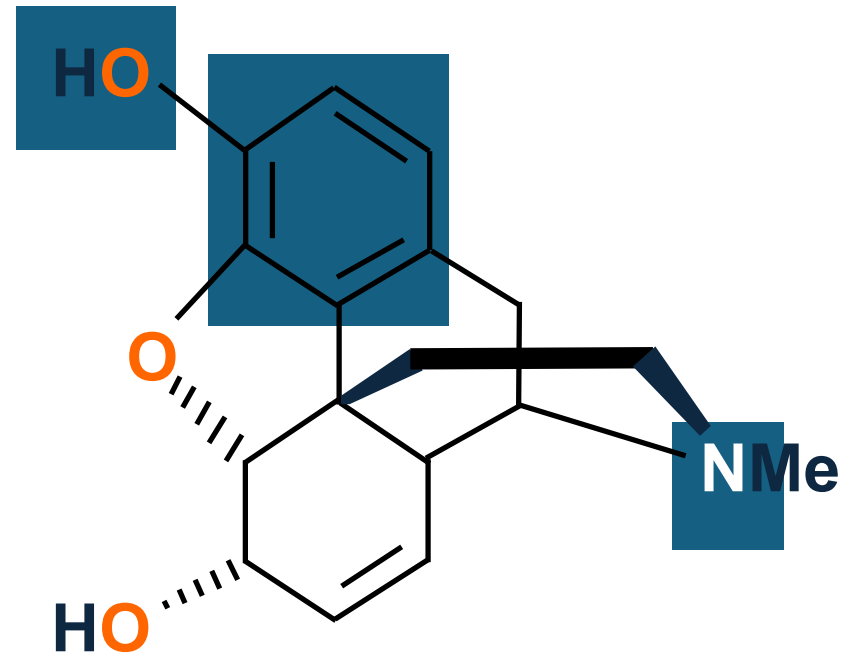


6-OXIMORFINA

ACTIVIDAD SIN CAMBIO



RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD



MORFINA

GRUPOS IMPORTANTES PARA LA ACTIVIDAD



Diseño racional de fármacos

- Identificar la enfermedad a tratar
- Identificar el blanco farmacológico
- Establecer procedimientos de prueba
- Encontrar un compuesto líder
- Relaciones Estructura Actividad
- Identificar un farmacóforo
- **Diseño del fármaco – optimizando interacciones con el blanco**
- Diseño del fármaco – optimizando propiedades farmacocinéticas
- Pruebas toxicológicas y de seguridad
- Desarrollo químico y producción
- Patentes y asuntos regulatorios
- Pruebas clínicas



Optimizando interacciones con el blanco

Objetivo: Mejorar las interacciones enlazantes con el blanco

Razones

- Aumentar la actividad y disminuir la dosis
- Aumentar la selectividad y reducir los efectos secundarios

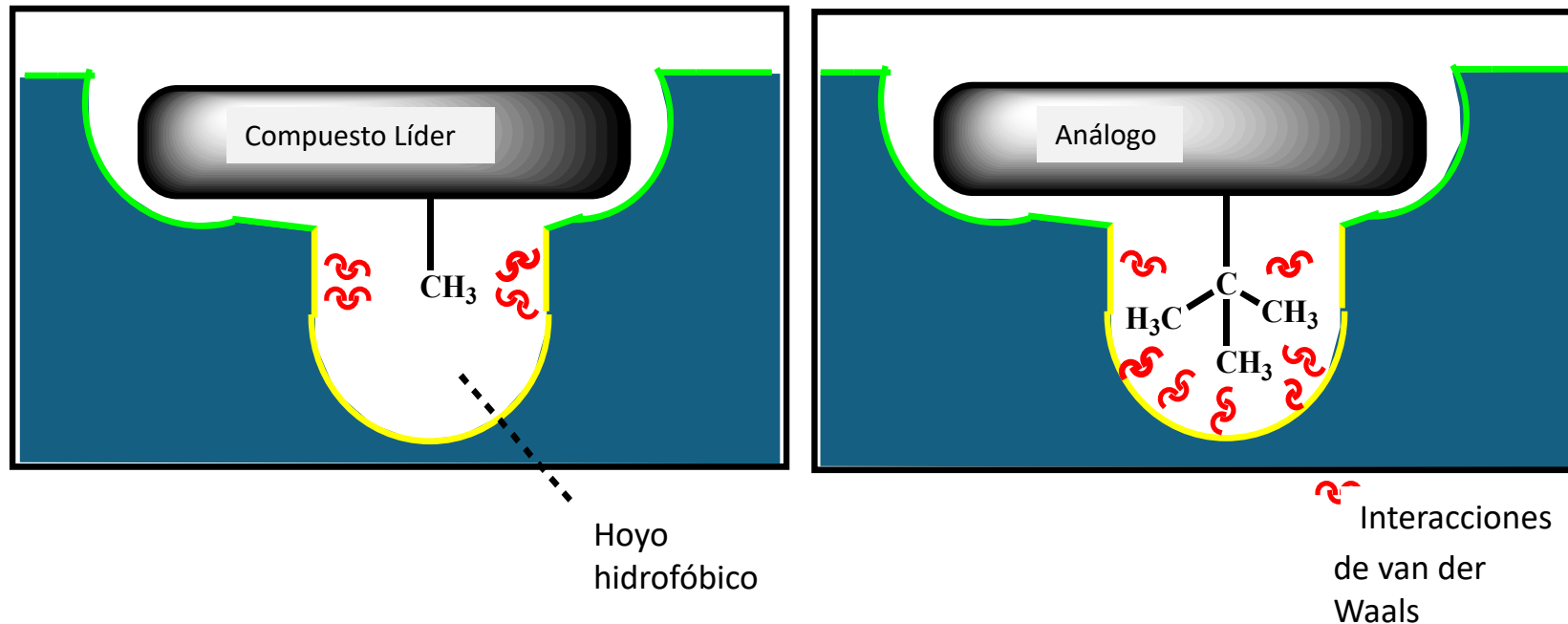
Estrategias

- Variar sustituyentes alquilo
- Variar sustituyentes arilo
- Extensión
- Extensiones / contracciones de cadena
- Expansiones / contracciones de anillos
- Variación de anillos
- Isósteros
- Simplificación
- Rigidificación

Variación de Sustituyentes Alquilo

Lógica:

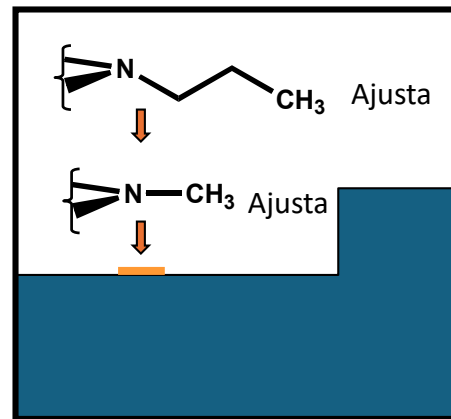
- El grupo alquilo en un compuesto líder puede interactuar con una región hidrofóbica en el sitio de unión
- Variar la longitud y volumen del grupo para optimizar la interacción



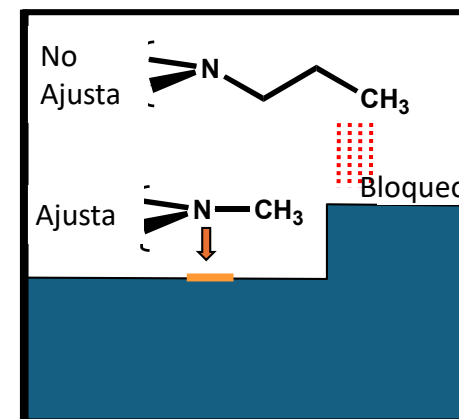
Variación de Sustituyentes Alquilo

Lógica:

Variar la longitud y el volumen del grupo alquilo para introducir selectividad



Receptor 1



Receptor 2

— Región de unión para el nitrógeno



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa



Variación de Sustituyentes Alquilo

Lógica:

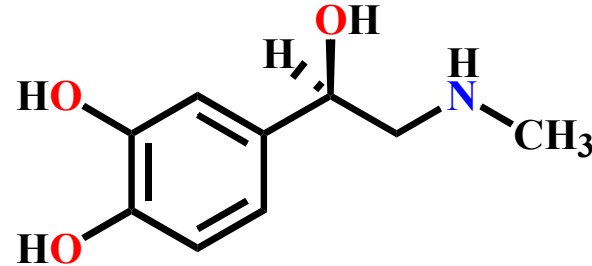
Variar la longitud y el tamaño del grupo alquilo para introducir selectividad

Ejemplo

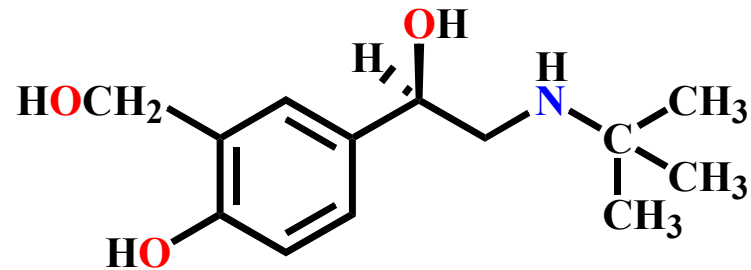
Selectividad de agentes adrenérgicos por β -adrenoreceptores sobre α -adrenoreceptores

Variación de Sustituyentes Alquilo

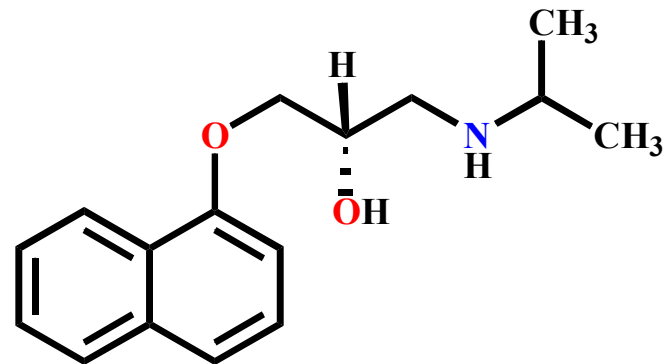
Adrenalina



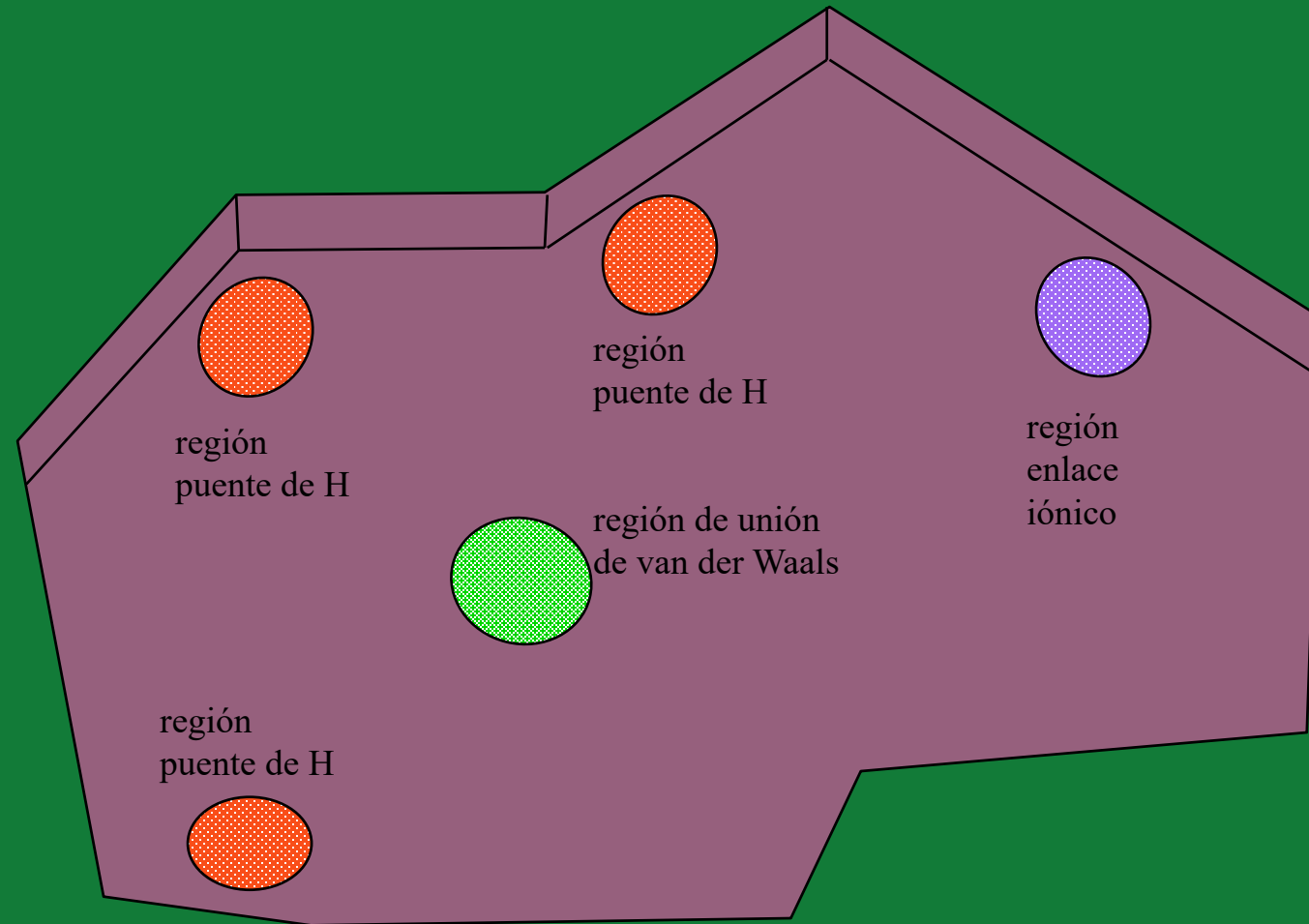
**Salbutamol
(Ventolin)
(Anti-asmático)**



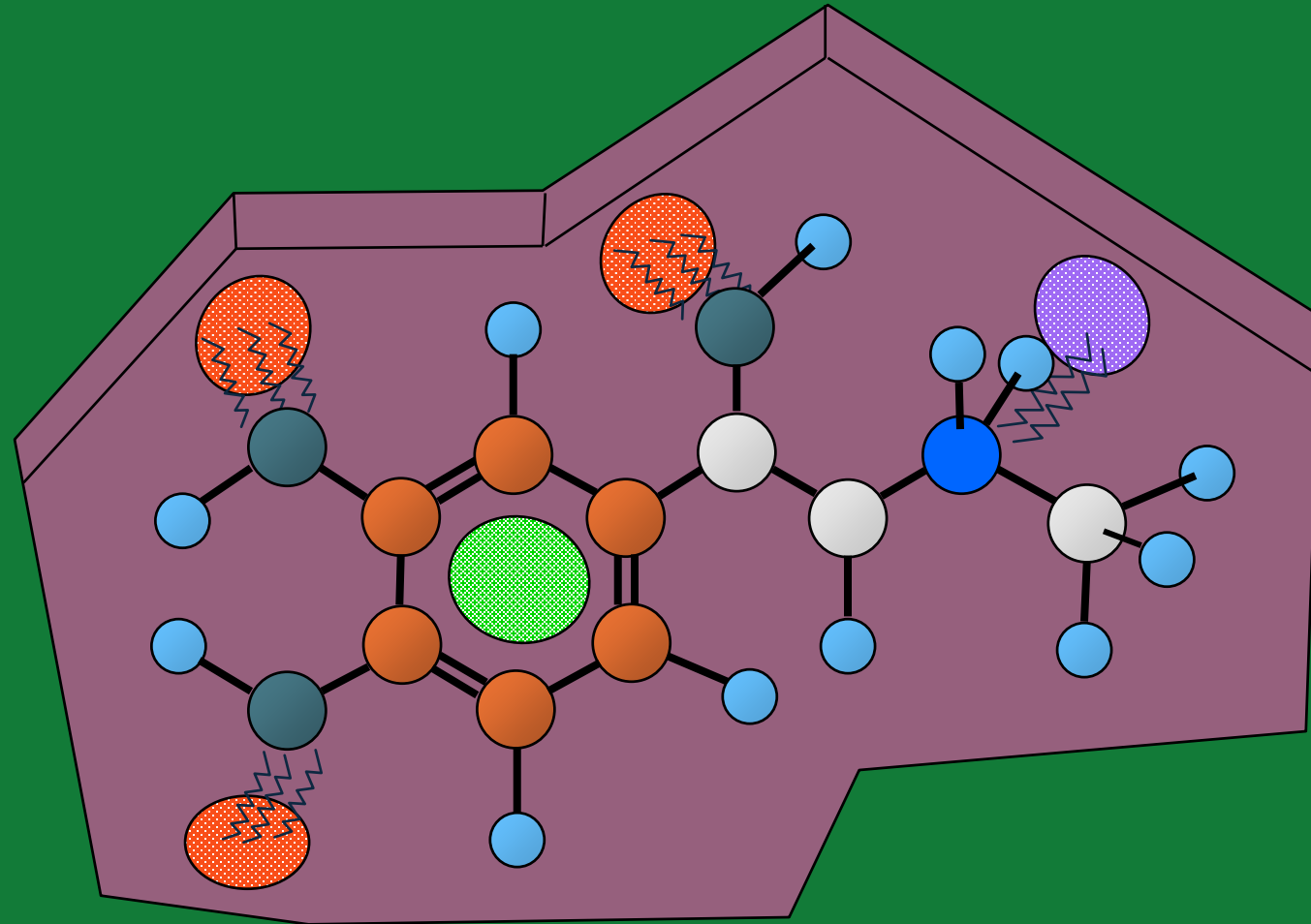
**Propranolol
(β-Bloqueador)**



α -Adrenoreceptor

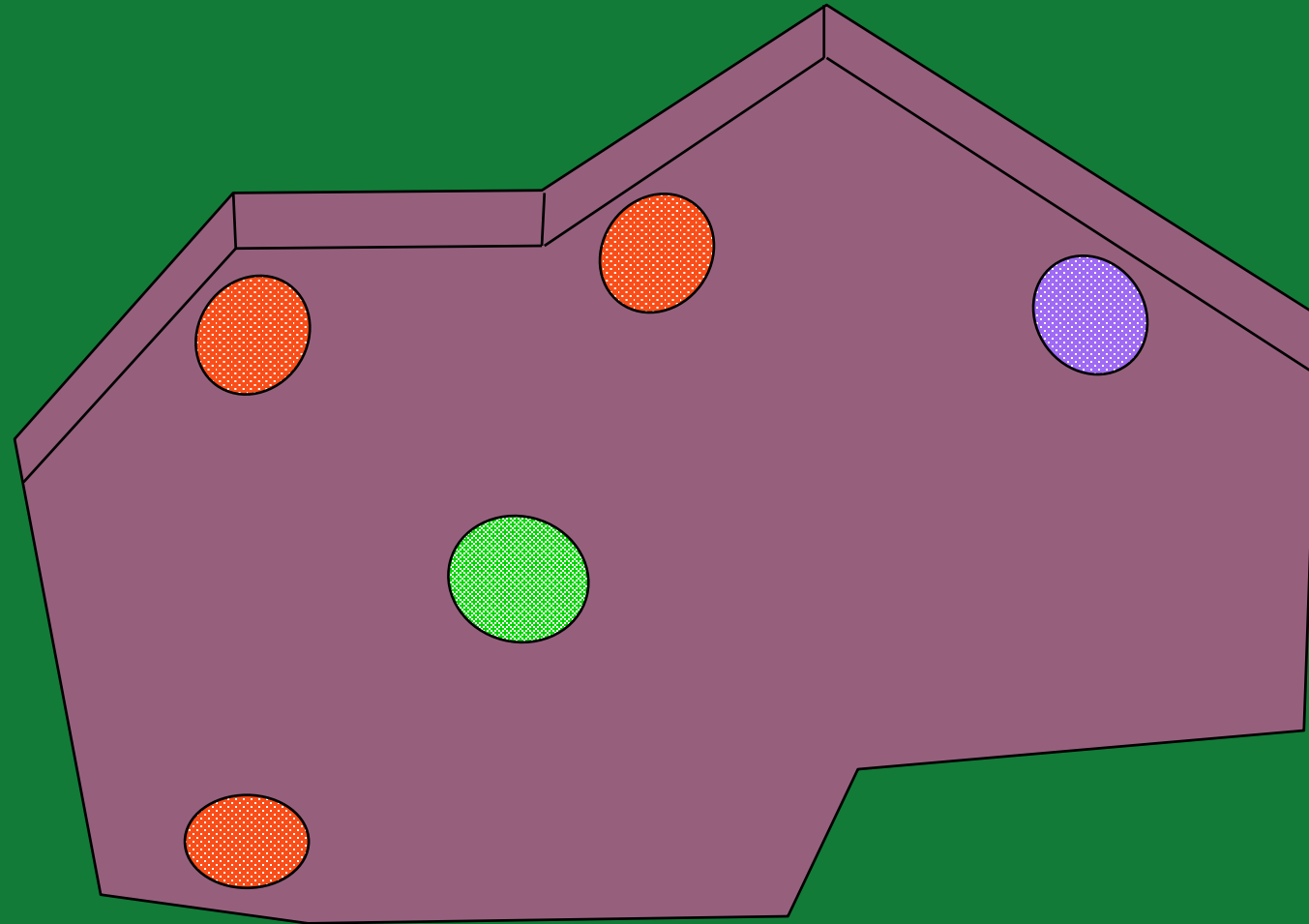


α -Adrenoreceptor

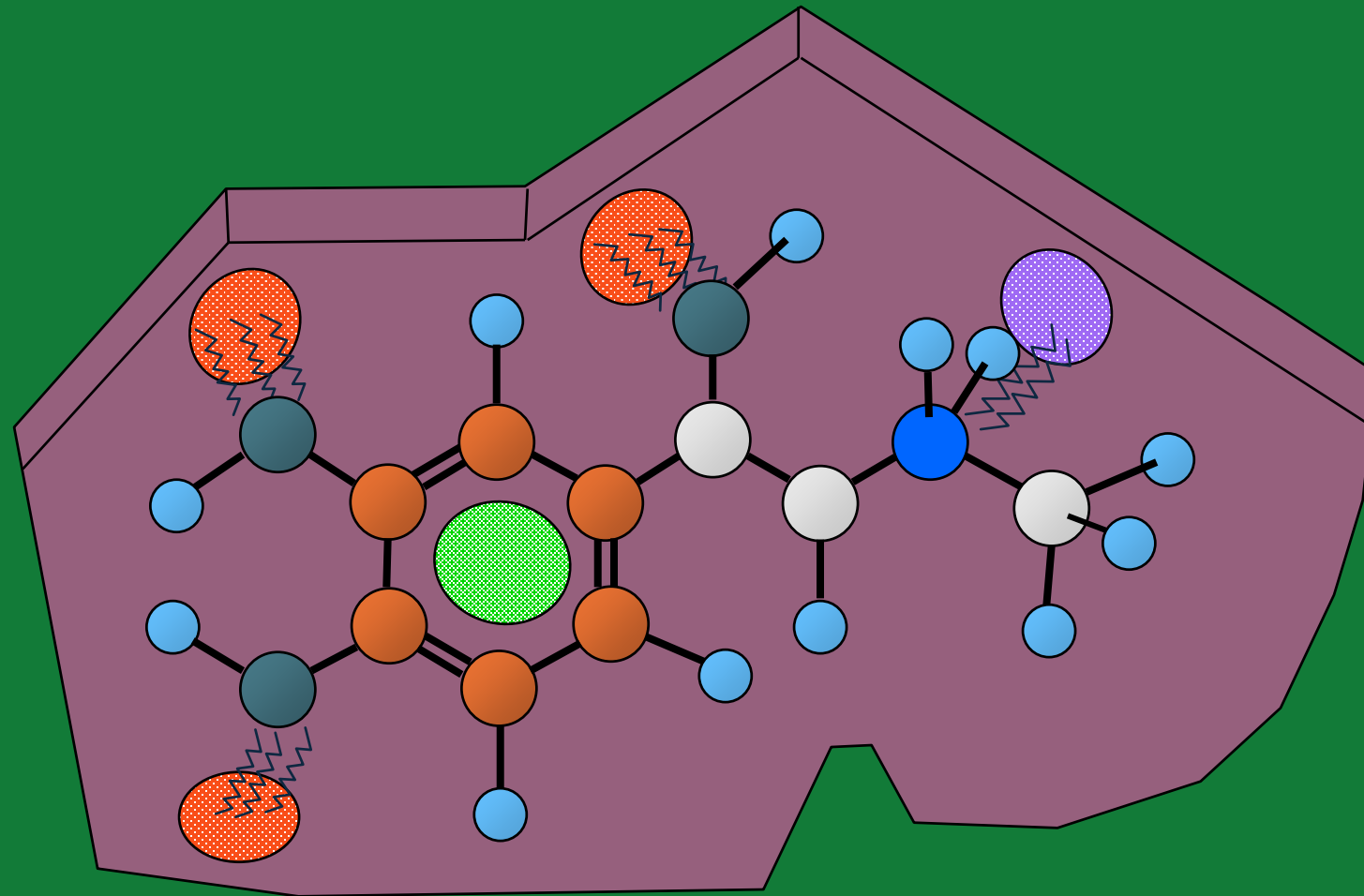


ADRENALINA

α -Adrenoreceptor

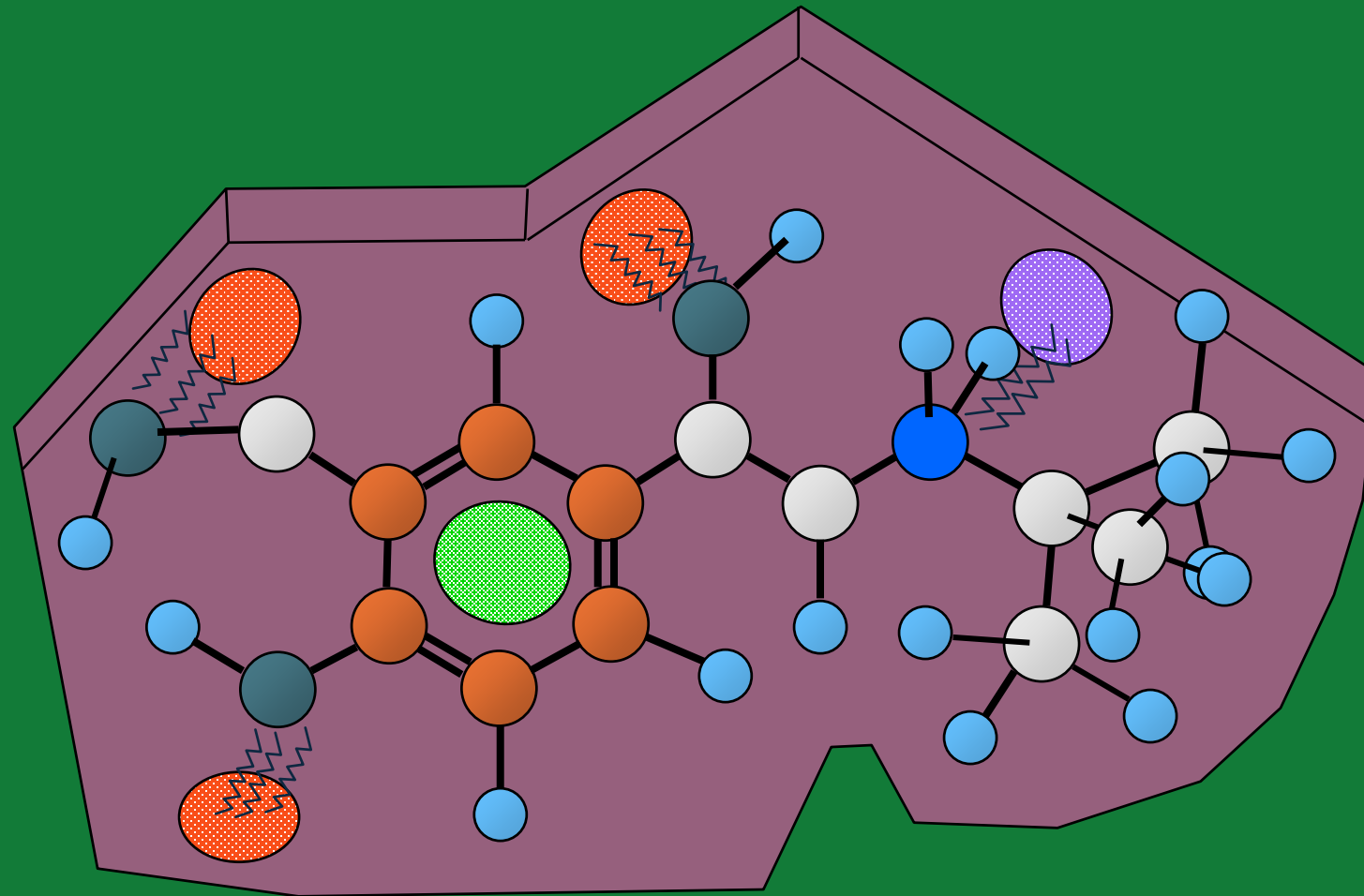


β -Adrenoreceptor



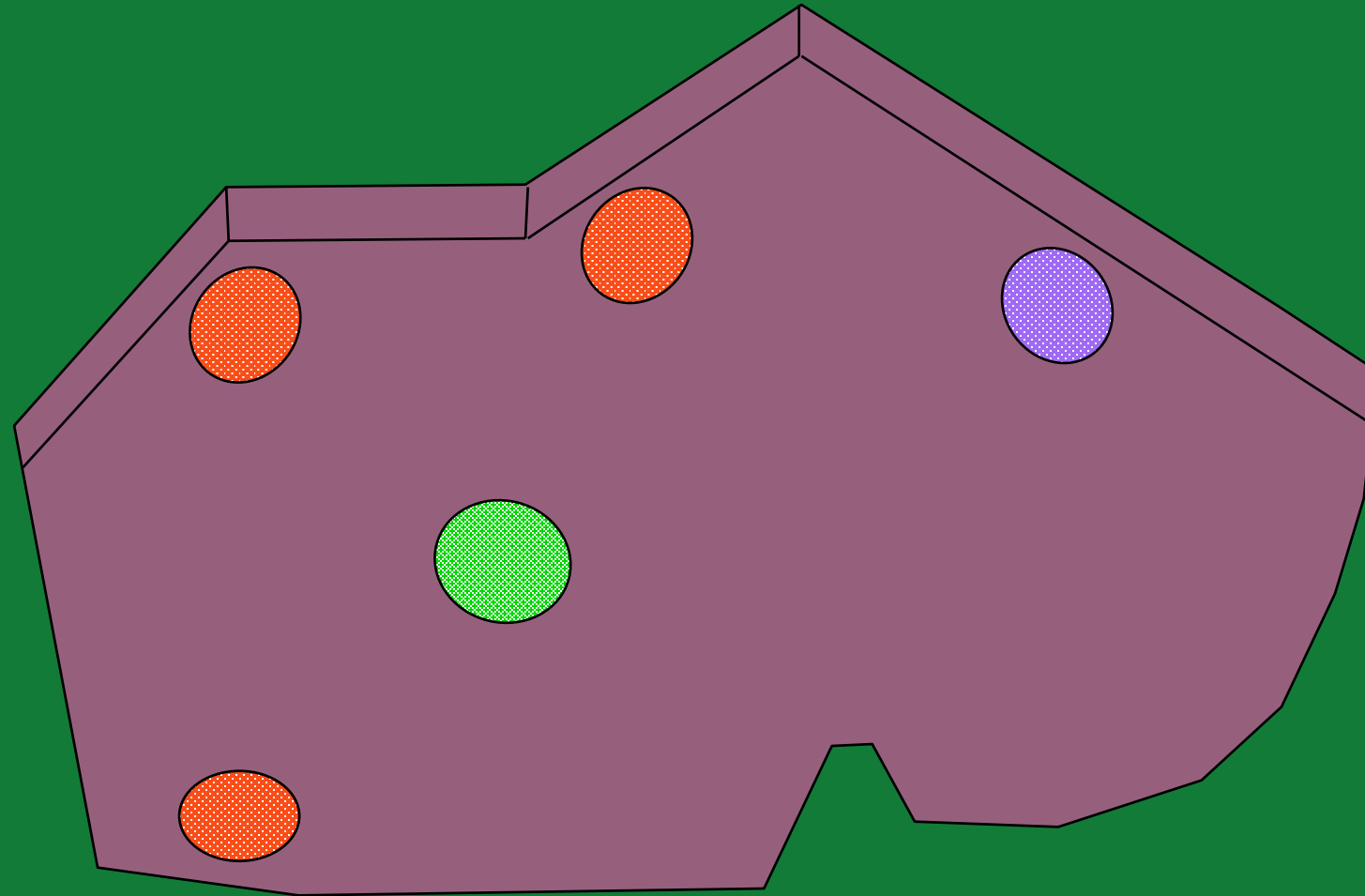
ADRENALINA

β -Adrenoreceptor

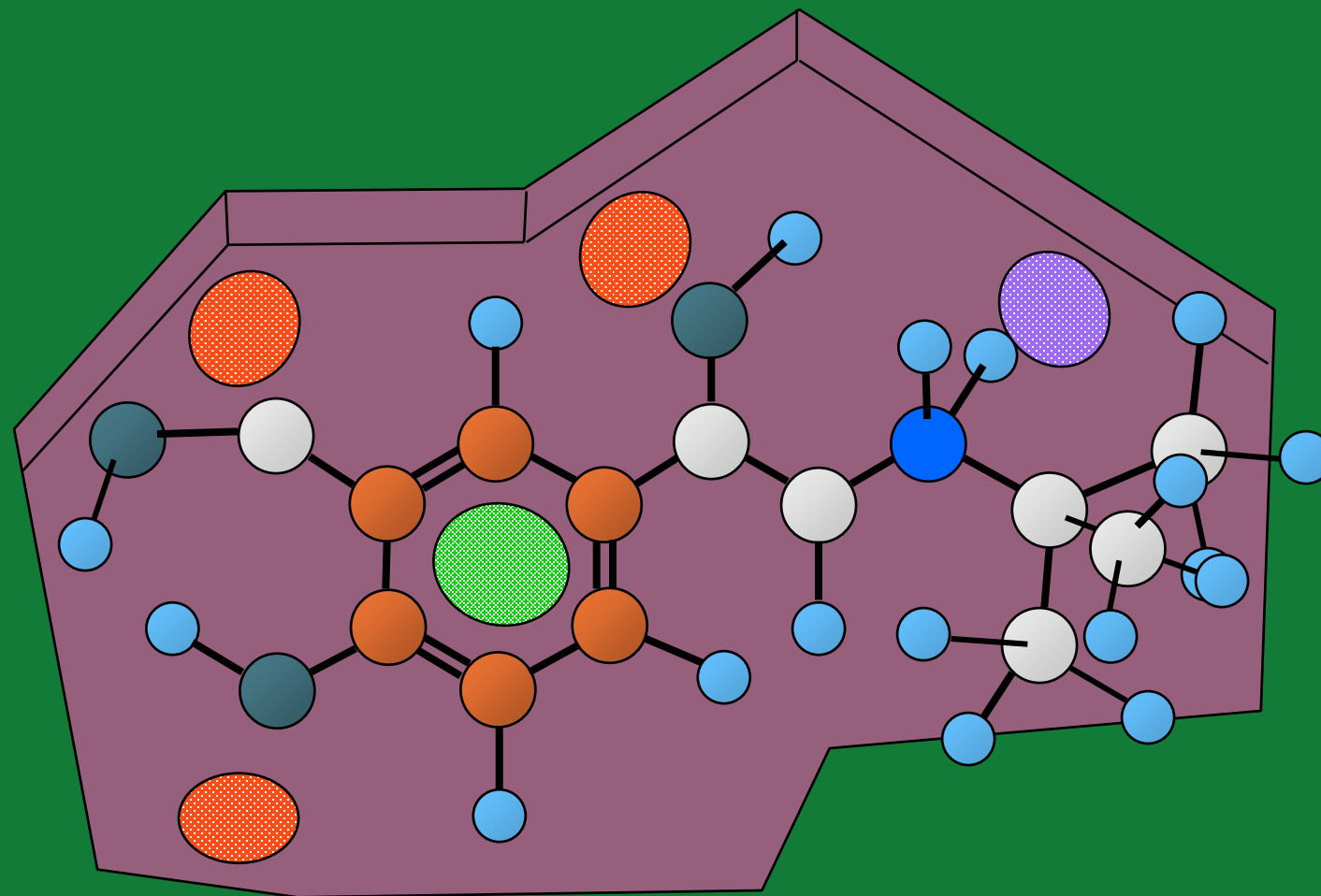


SALBUTAMOL

β -Adrenoreceptor

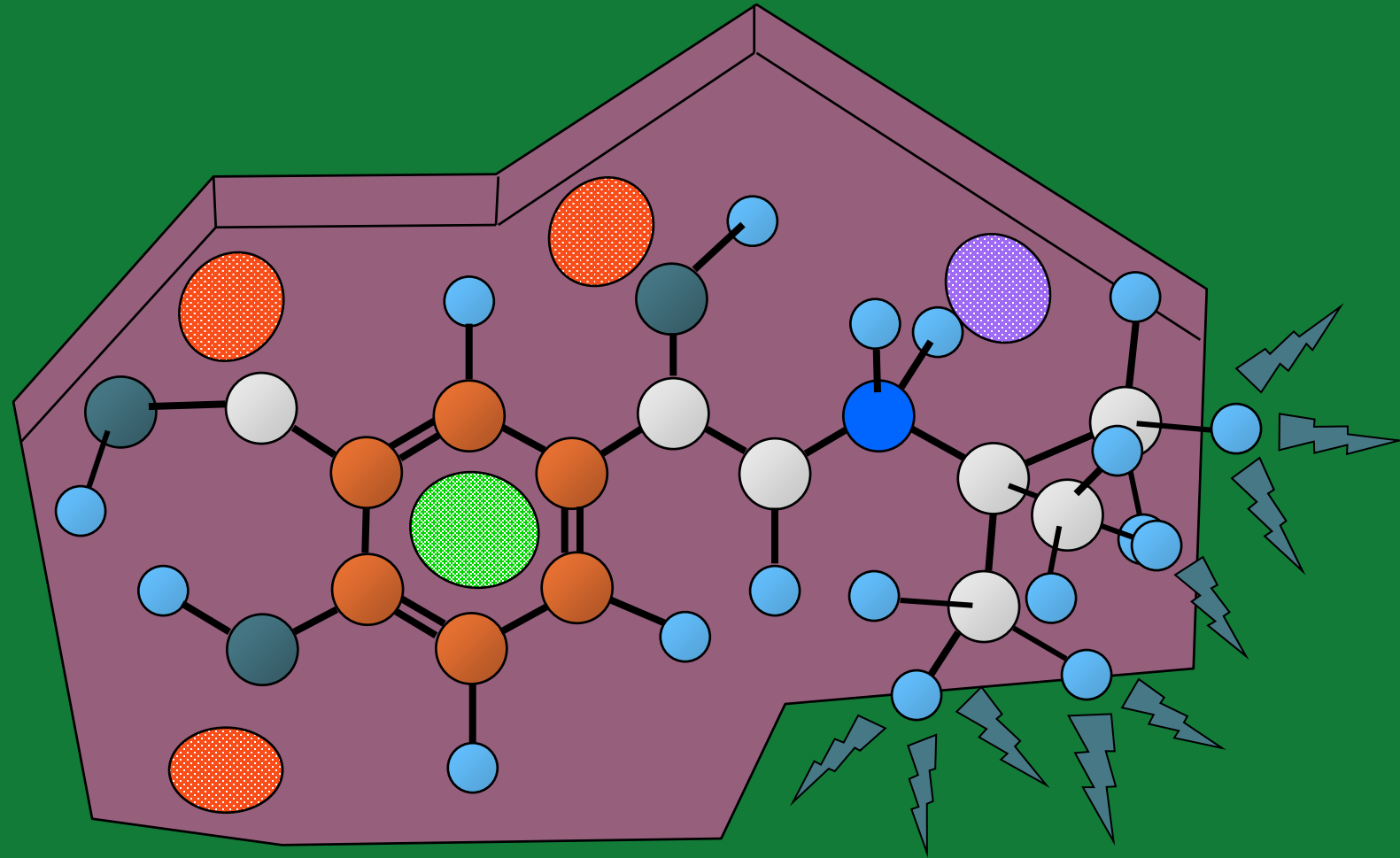


α -Adrenoreceptor



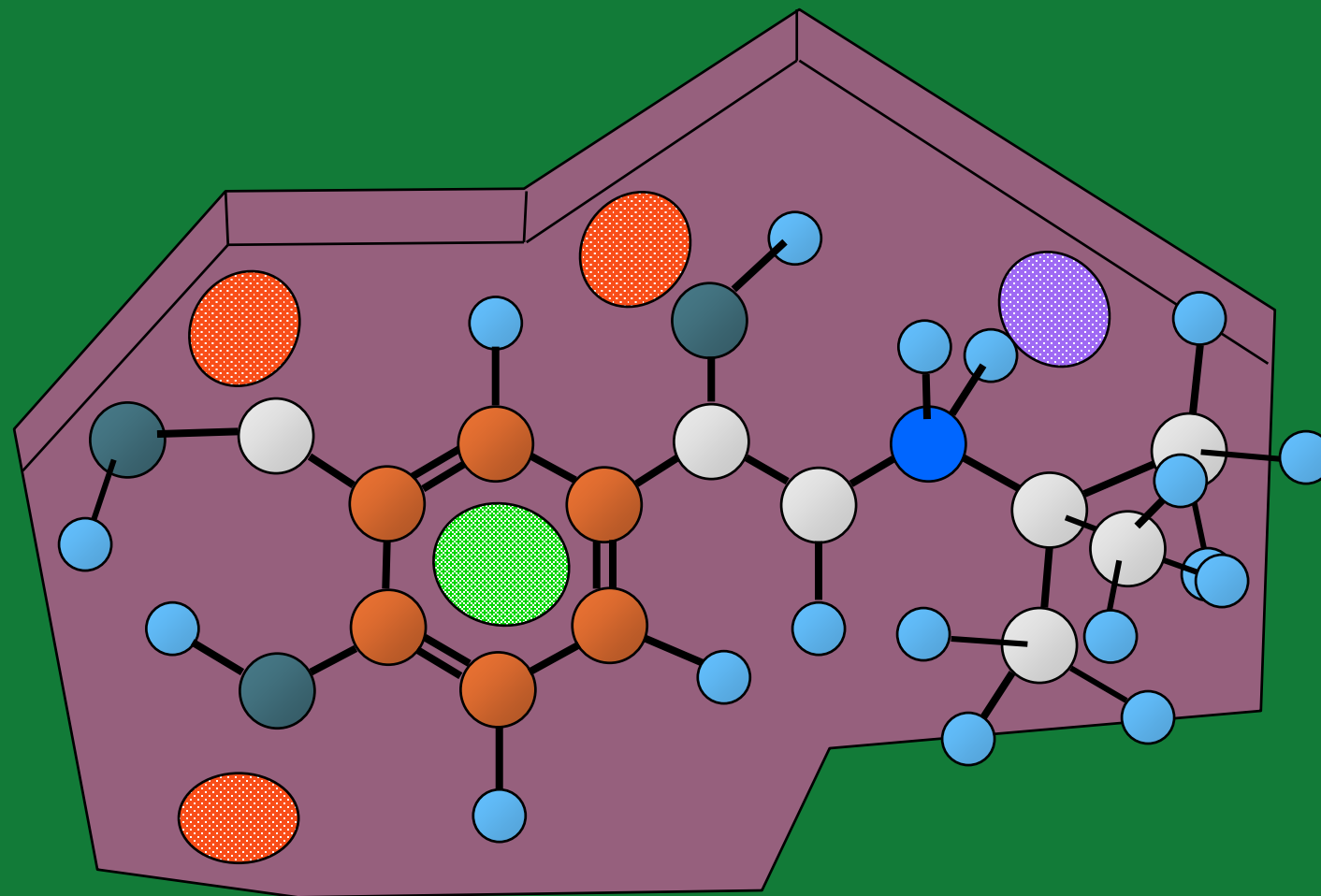
SALBUTAMOL

α -Adrenoreceptor



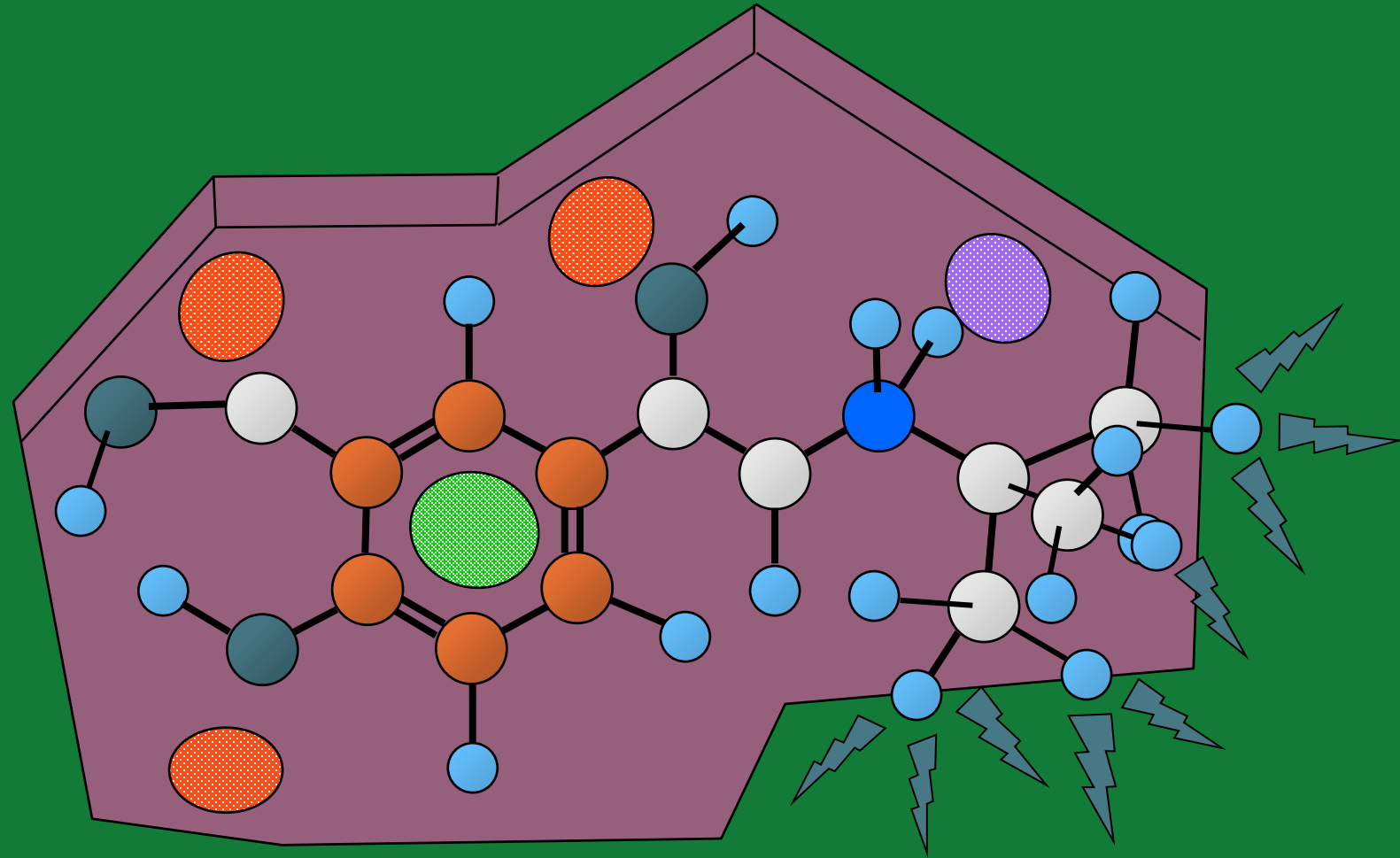
SALBUTAMOL

α -Adrenoreceptor



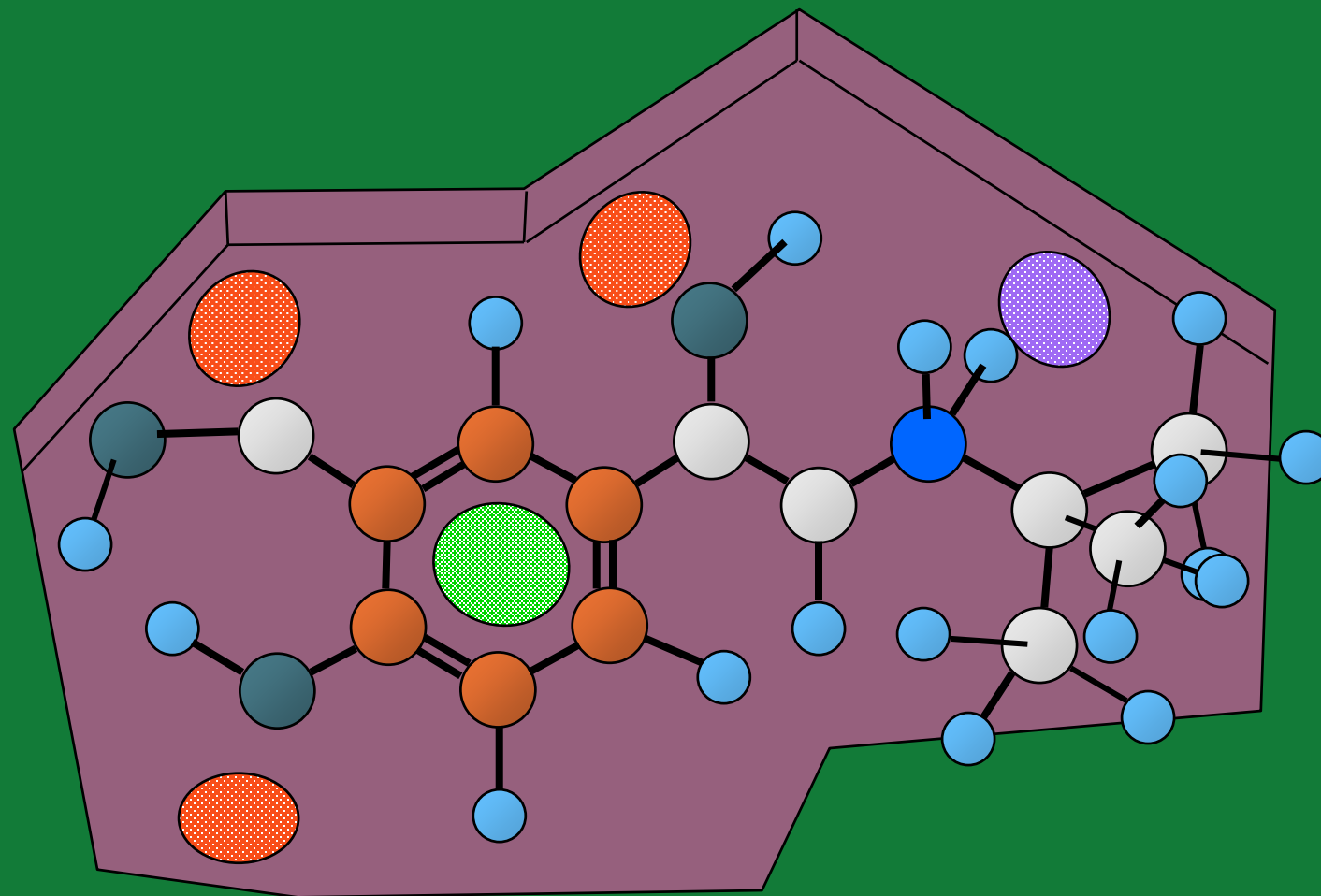
SALBUTAMOL

α -Adrenoreceptor



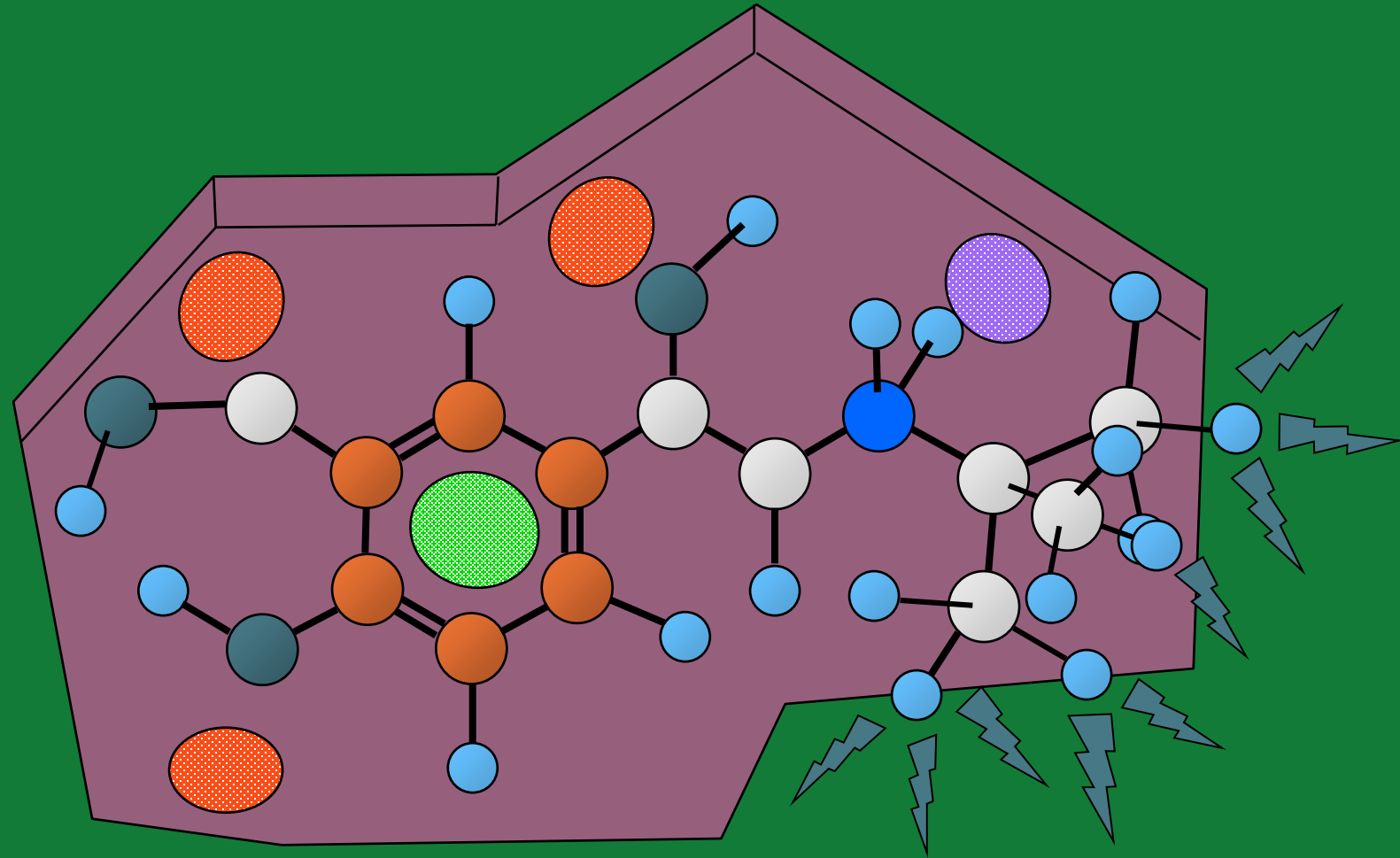
SALBUTAMOL

α -Adrenoreceptor



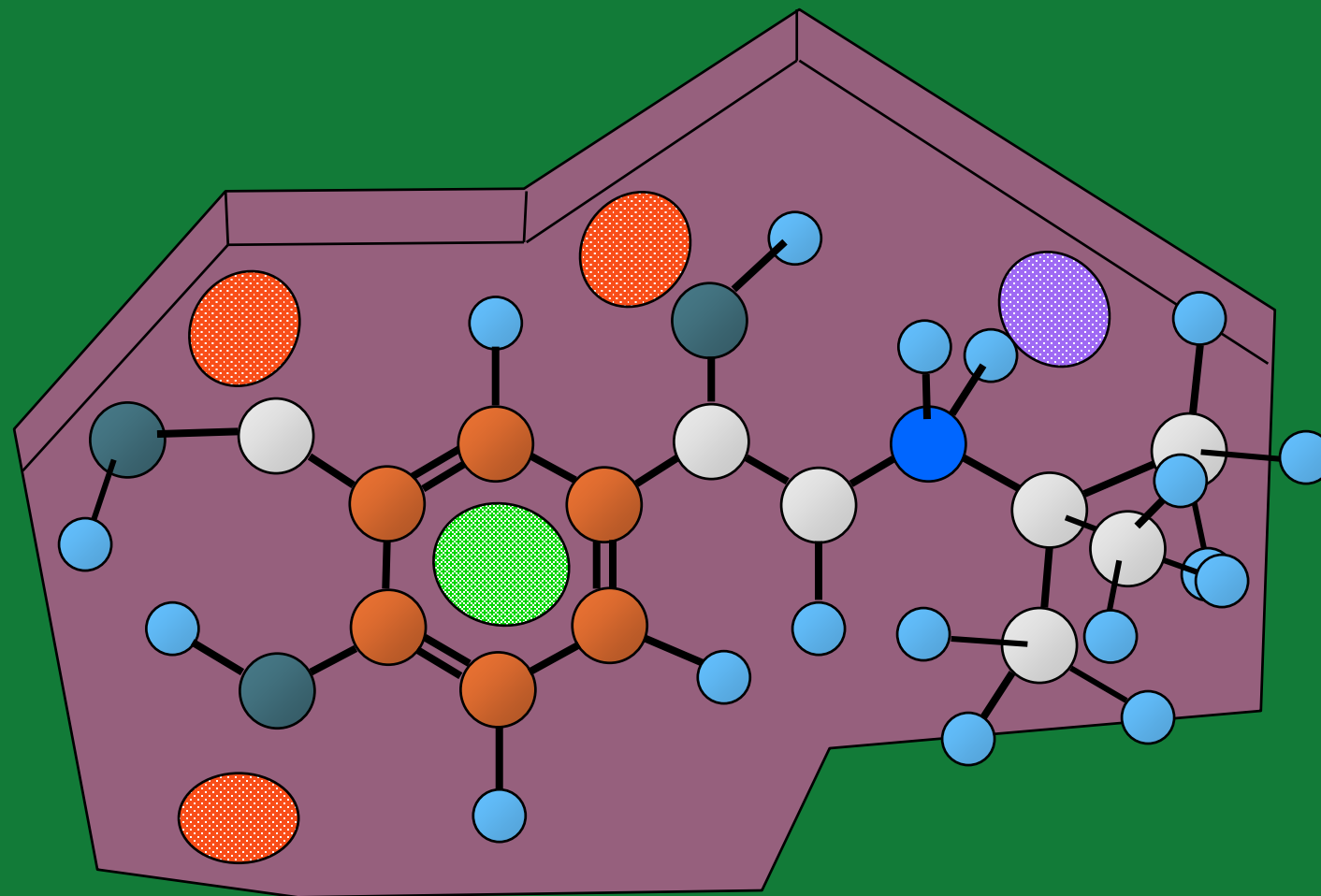
SALBUTAMOL

α -Adrenoreceptor



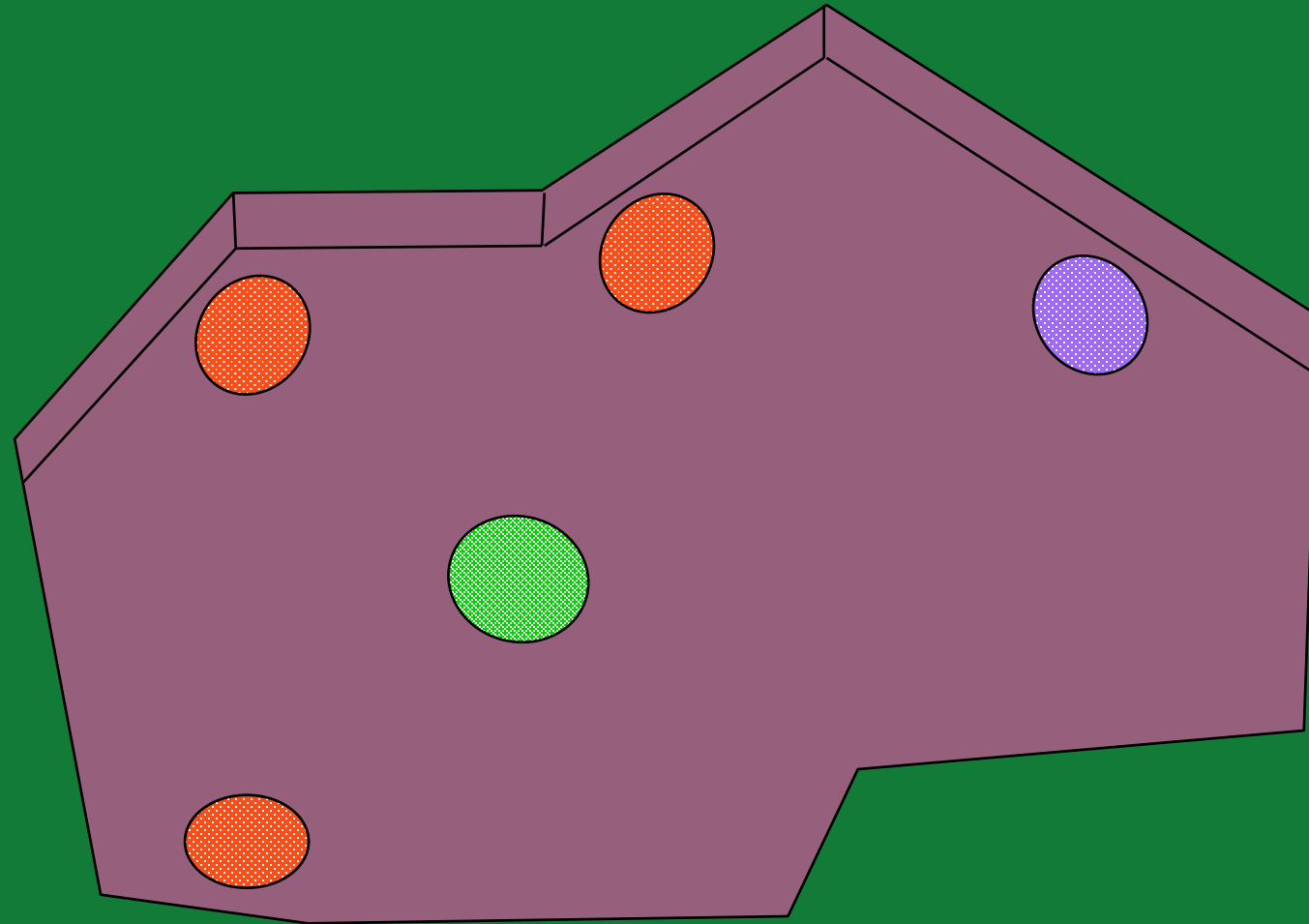
SALBUTAMOL

α -Adrenoreceptor



SALBUTAMOL

α -Adrenoreceptor





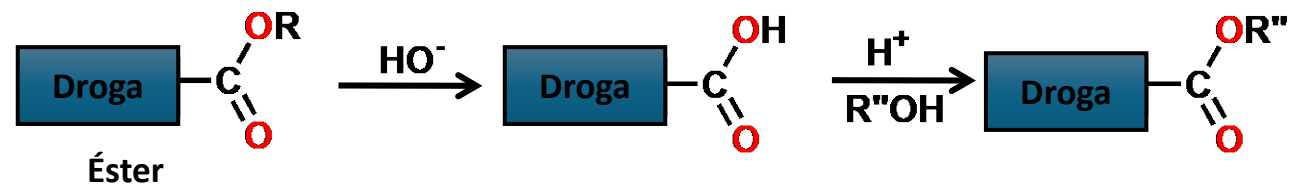
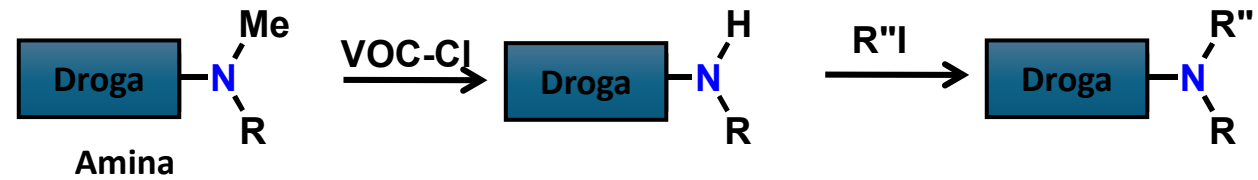
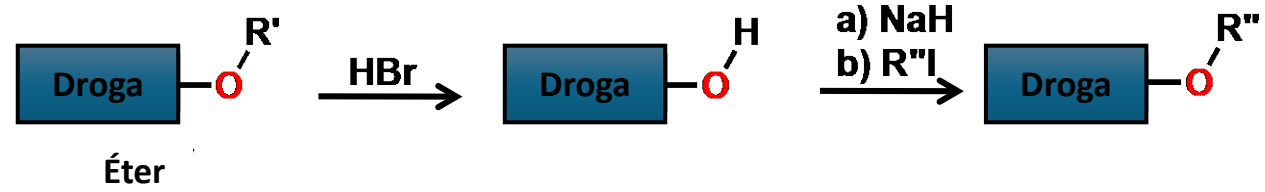
Variación de Sustituyentes Alquilo

Viabilidad sintética de análogos

- Viable reemplazar sustituyentes alquilo en **heteroátomos** con otros sustituyentes alquilo
- Difícil modificar sustituyentes alquilo en el esqueleto de carbono de un compuesto líder
- Usualmente se requiere síntesis total para variar sustituyentes alquilo que están en el esqueleto carbonado

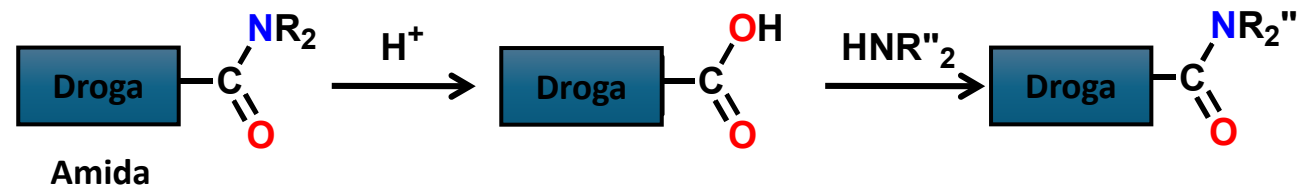
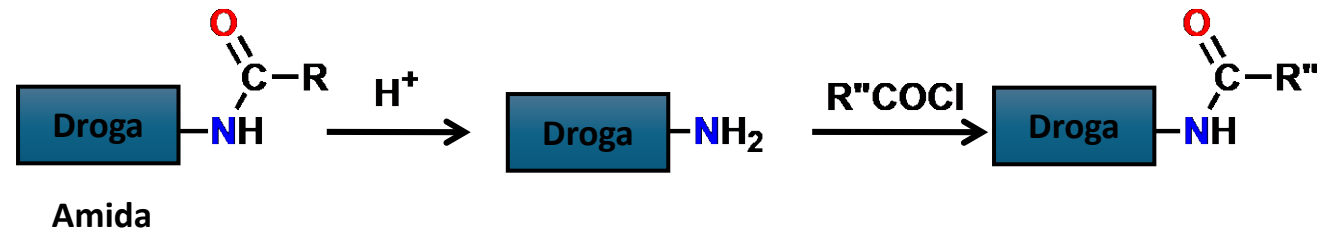
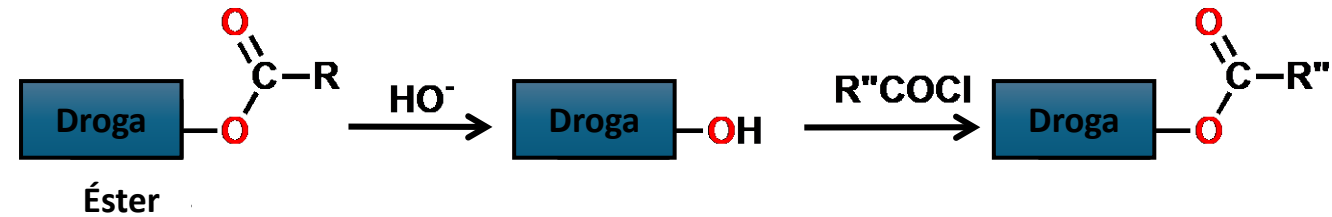
Variación de Sustituyentes Alquilo

Métodos



Variación de Sustituyentes Alquilo

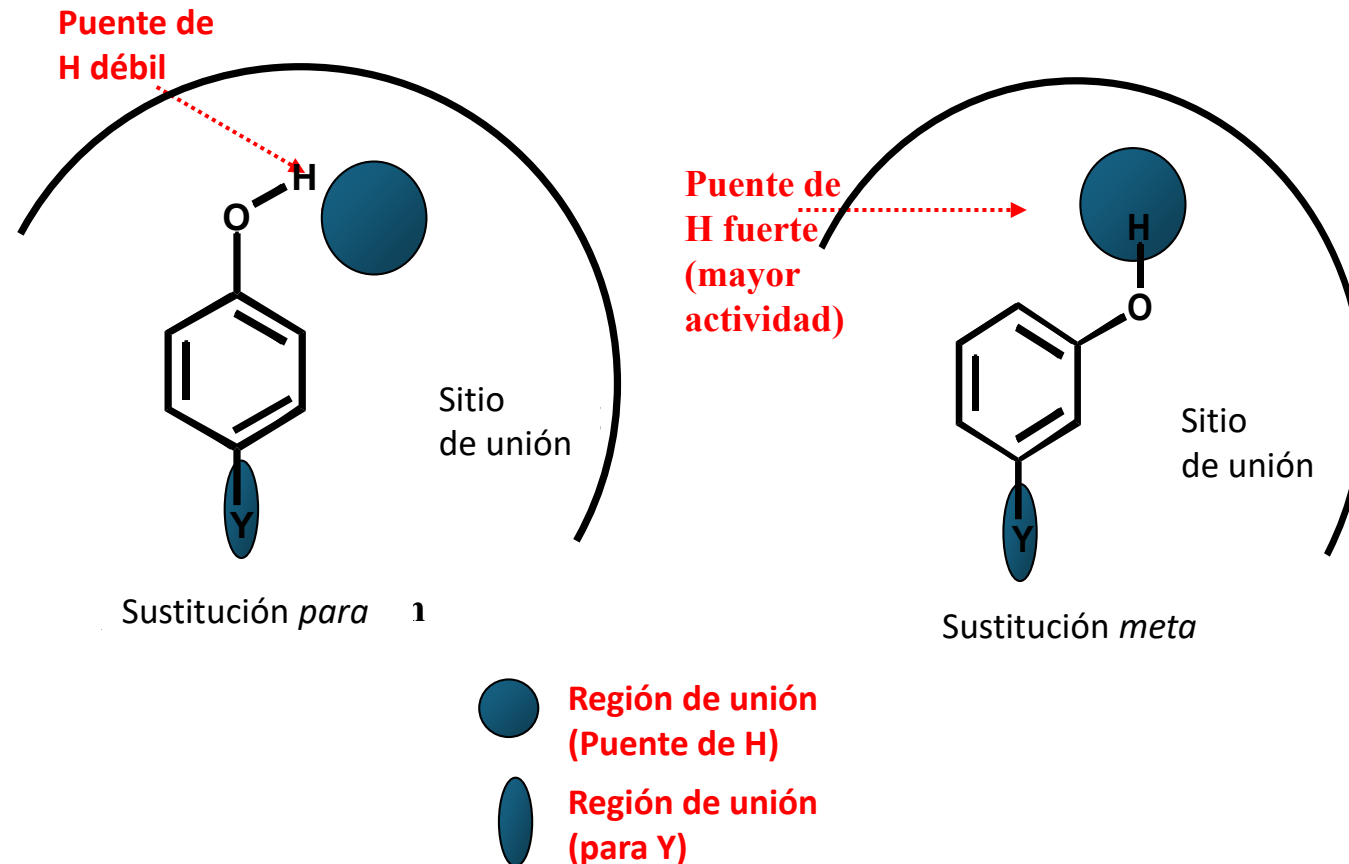
Métodos



Variación de Sustituyentes Arilo

Variación de sustituyentes

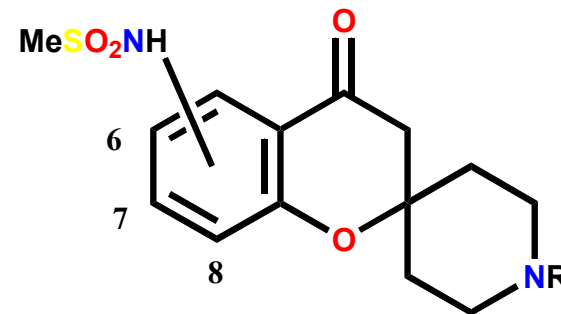
Variación de patrones de sustitución



Variación de Sustituyentes Arilo

Variación de sustituyentes

Variación de patrones de sustitución



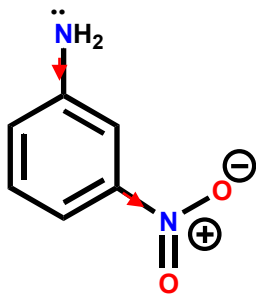
Benzopiranos

La actividad anti-arrítmica es mejor cuando el sustituyente está en la posición 7

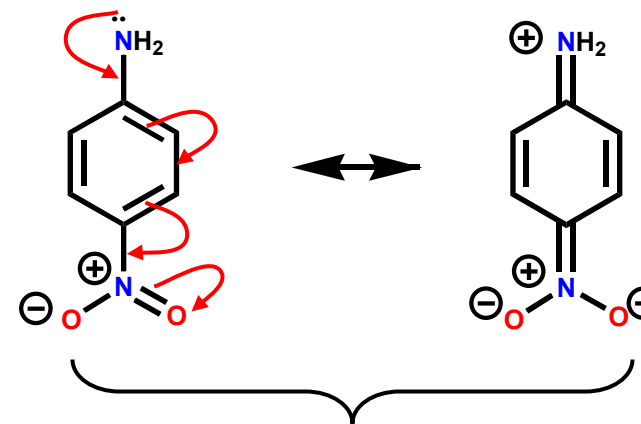
Variación de Sustituyentes Alquilo

Variación de sustituyentes

Variación de patrones de sustitución



Meta sustitución:
 Efecto inductivo electro-atractor



Para sustitución:
 Efecto electro-atractor debido a la resonancia +
 efectos inductivos producen una base más débil

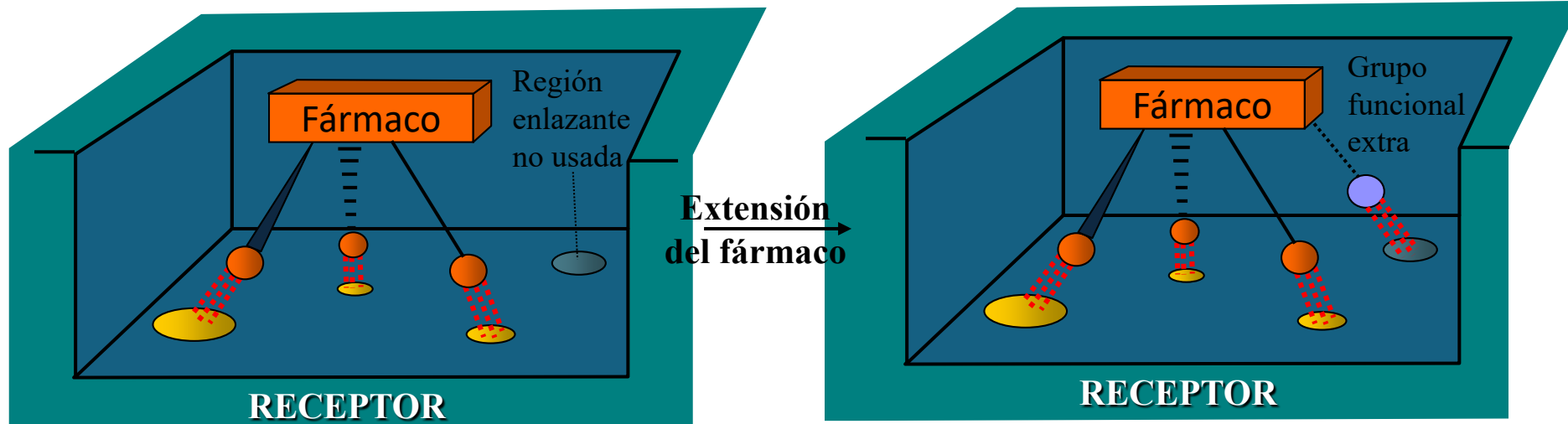
Notas



- La fuerza de unión de $-NH_2$ como DPH está afectada por la posición relativa del NO_2
- Es mas fuerte cuando el NO_2 está en posición *para*
- El N amino es un APH débil debido a los efectos mostrados

Extensión - Grupos Funcionales Extra

Lógica:

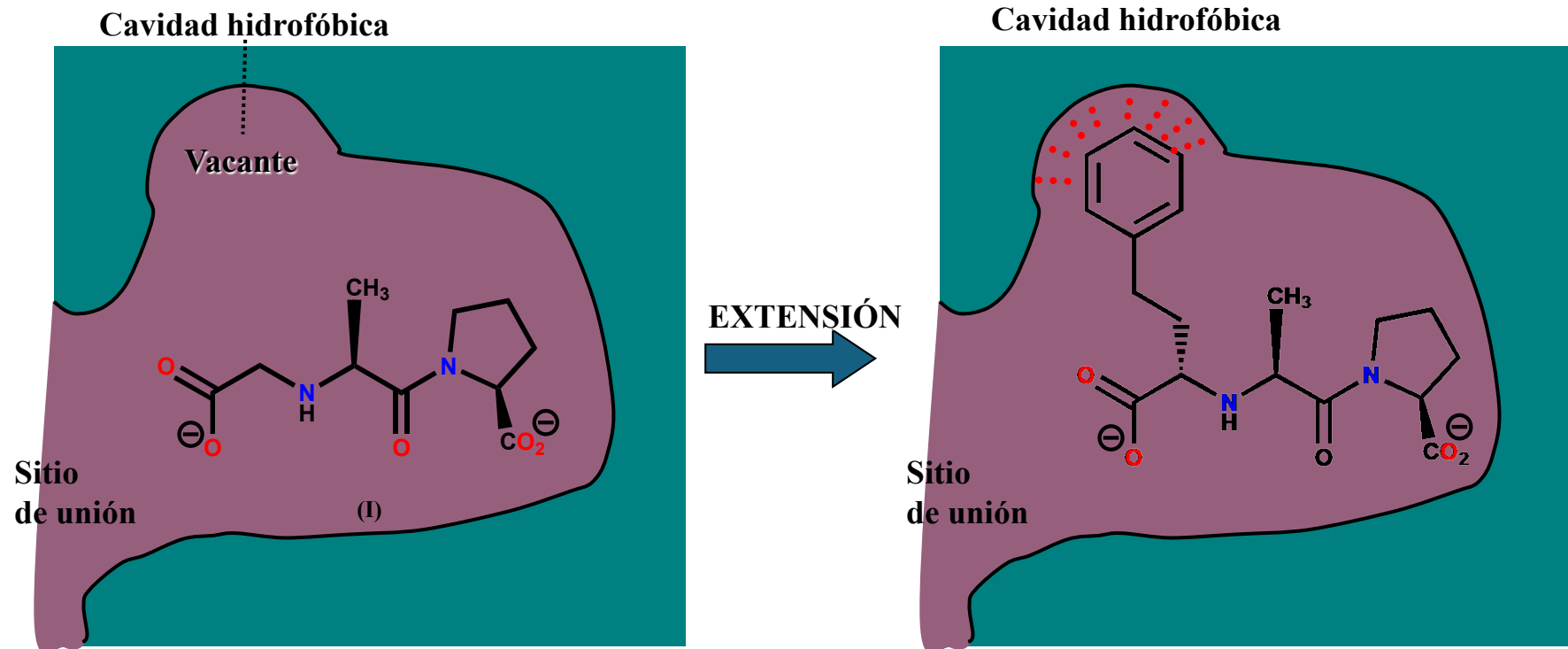
Explorar en el sitio de unión del blanco por más sitios de enlace para conseguir interacciones adicionales



-  Regiones enlazantes
-  Grupos enlazantes

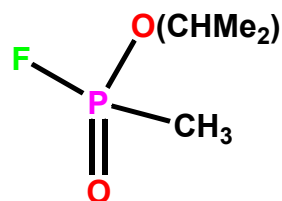
Extensión - Grupos Funcionales Extra

Ejemplo: Inhibidores de ACE (Enzima Convertidora de Angiotensina)

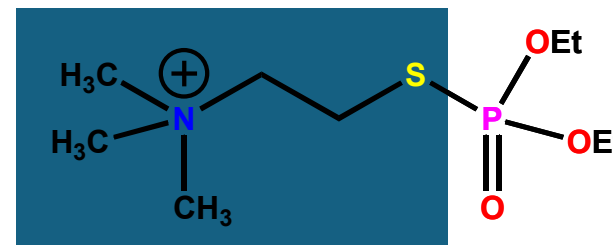


Extensión - Grupos Funcionales Extra

Ejemplo: Agentes nerviosos y medicinas



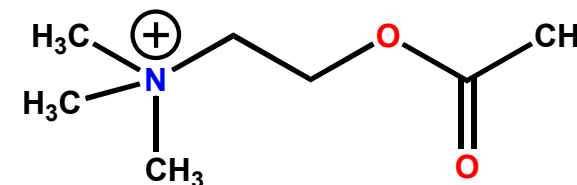
Sarin
(gas nervioso)



Ecotiopato
(medicina)

Notas

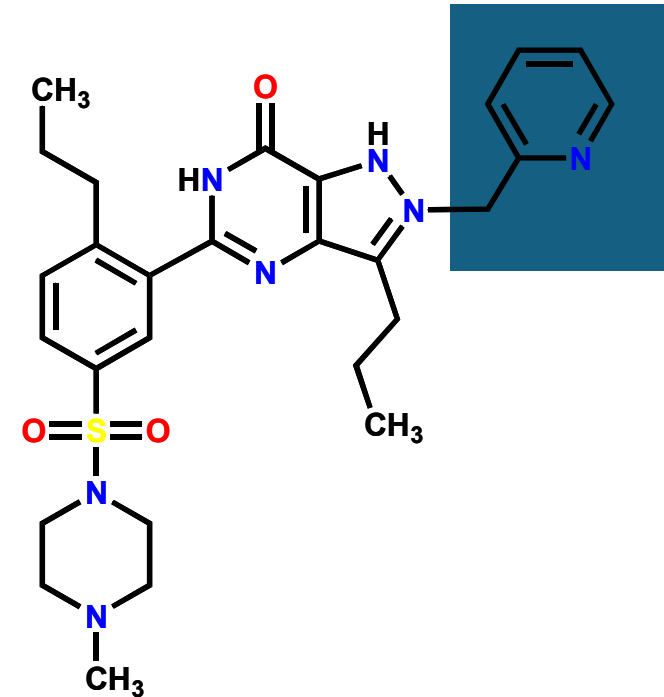
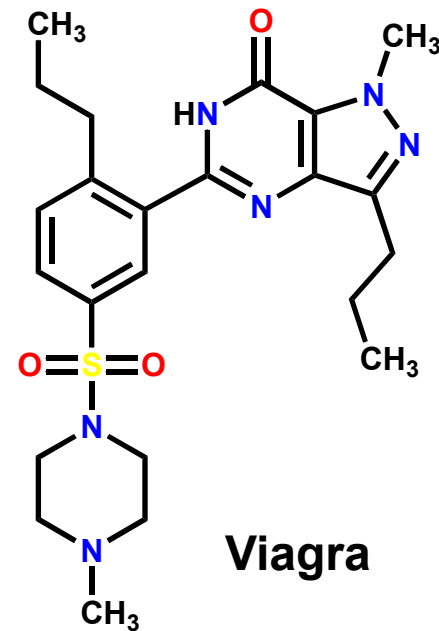
- Extensión - adición de nitrógeno cuaternario
- Interacción de enlace iónico extra
- Selectividad aumentada por el receptor colinérgico
- Mimetiza el nitrógeno cuaternario de la acetilcolina



Acetilcolina

Extensión - Grupos Funcionales Extra

Ejemplo: Segunda generación de fármacos anti-impotencia

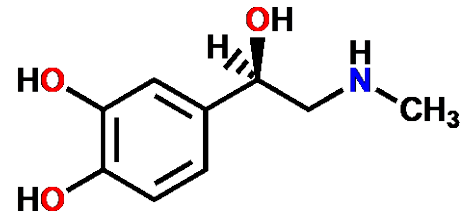


Notas

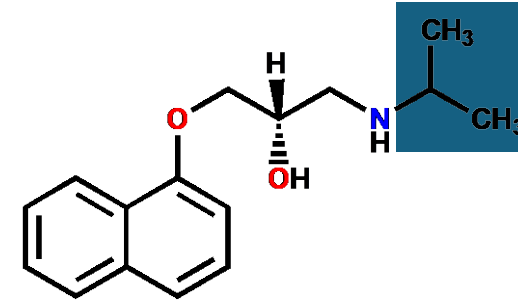
- Extensión - adición del anillo de piridina
- Interacciones van der Waals y APH extra
- Selectividad aumentada por el blanco

Extensión - Grupos Funcionales Extra

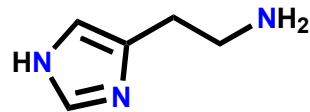
Ejemplo: Antagonistas contra agonistas



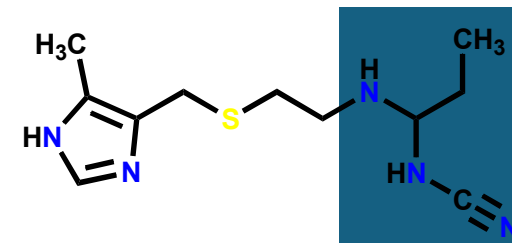
Adrenalina



Propranolol
(β-Bloqueador)



Histamina

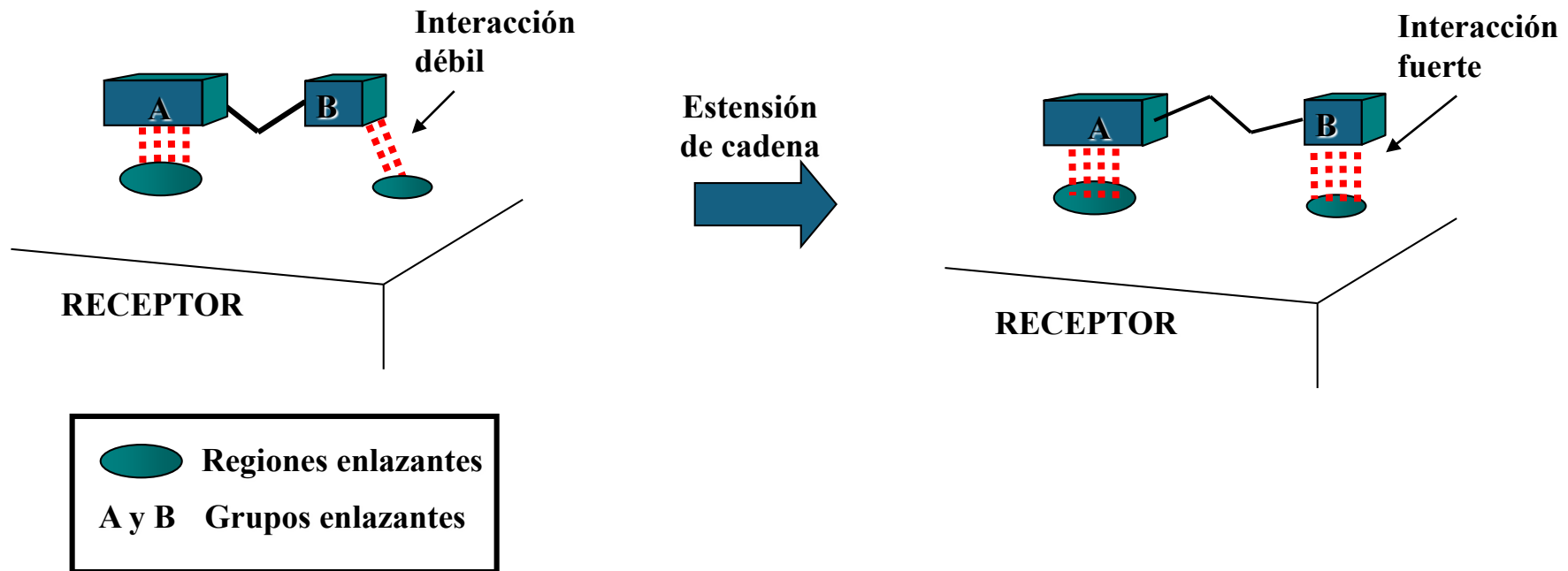


Cimetidina (Tagamet)
(Anti-ulceroso)

Extensión/Contracción de Cadena

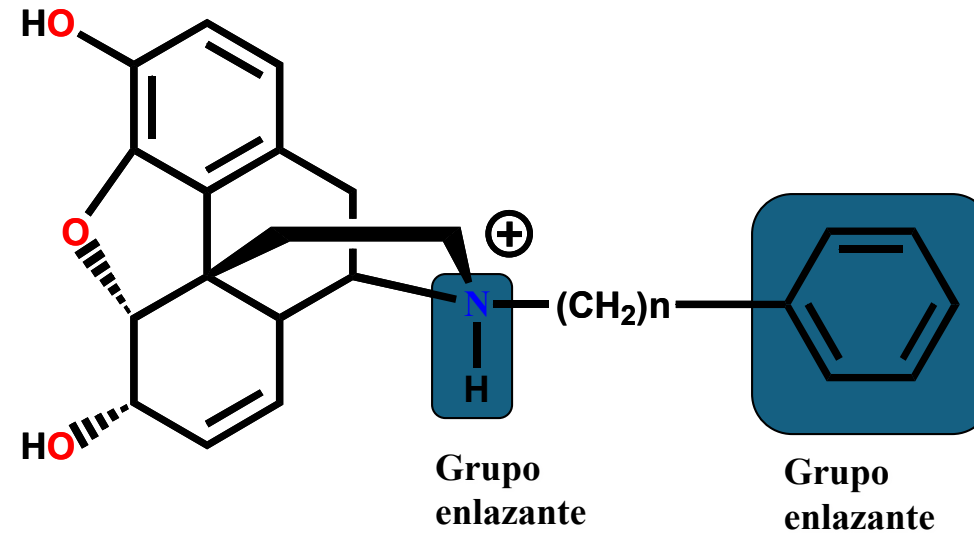
Lógica:

- Útil si existe una cadena que conecte dos grupos enlazantes
- Variar la longitud de la cadena para optimizar interacciones



Extensión/Contracción de Cadena

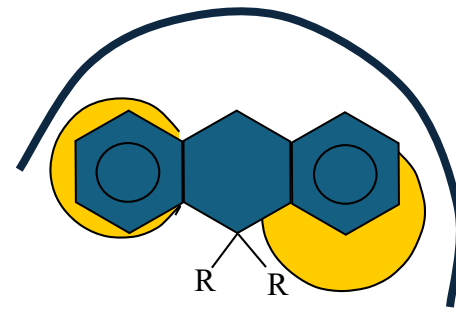
Ejemplo: *N*-Fenetilmorfina



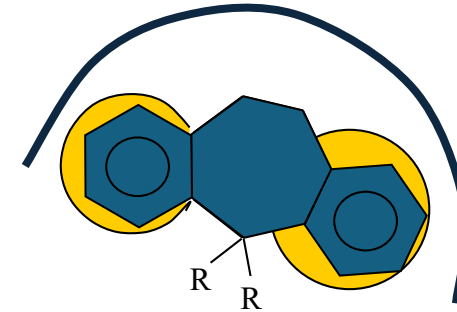
Longitud de cadena óptima = 2

Extensión/Contracción de Anillo

Lógica: Mejorar el traslape de grupos enlazantes con sus regiones enlazantes



**Expansión
de anillo**



**Mejor traslape con
interacciones hidrofóbicas**

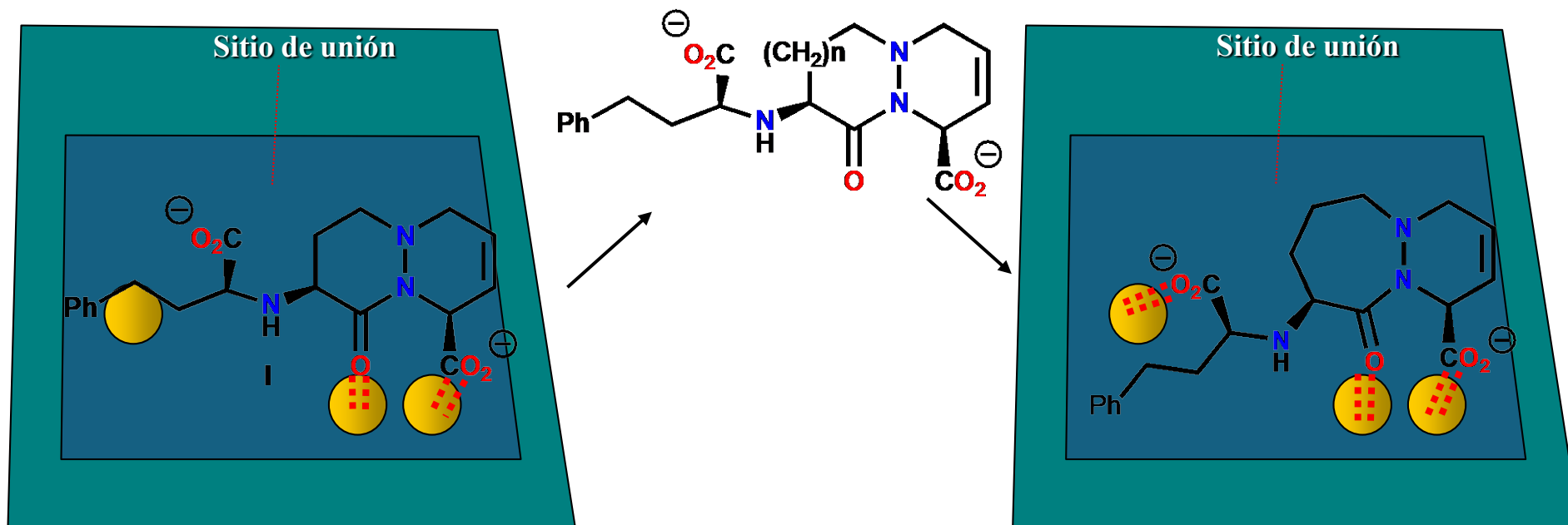


Regiones hidrofóbicas

Extensión/Contracción de Anillo

Ejemplo

Variar n
 para variar
 el tamaño del anillo



Regiones enlazantes

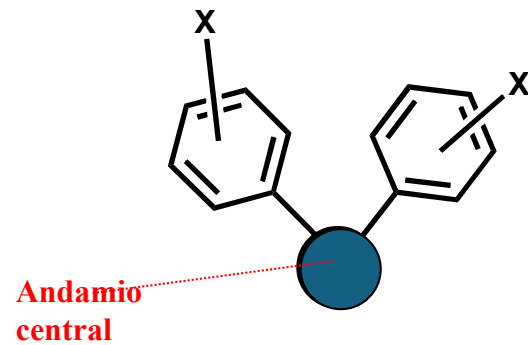
Dos interacciones
 Ión carboxilato fuera de
 alcance

Tres interacciones
 Unión reforzada

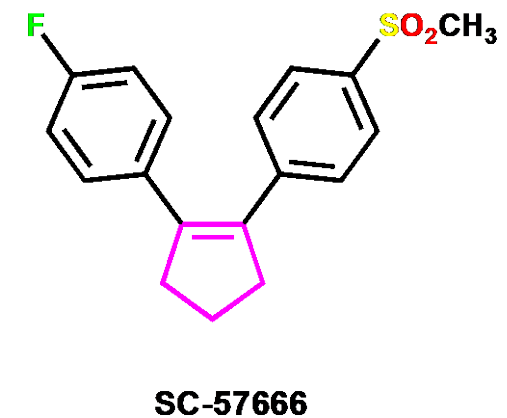
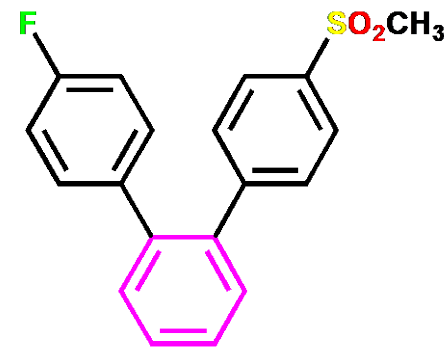
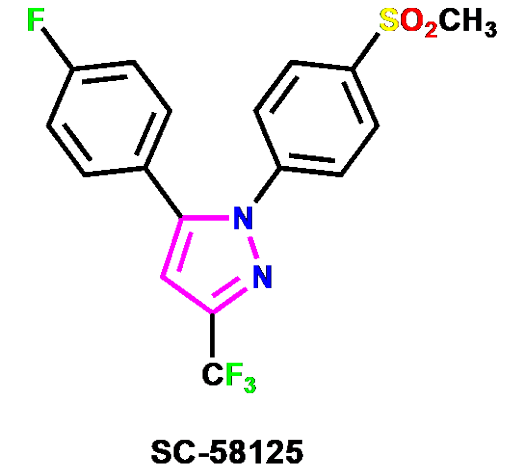
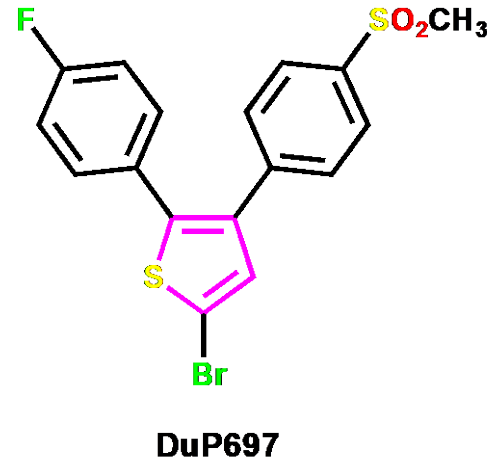
Variaciones del Anillo

Lógica:

- Reemplazar anillos aromáticos/heterocíclicos con otros sistemas de anillo
- A menudo hecho por razones de patente



Estructura general para AINS (antiinflamatorios no-esteroidales)

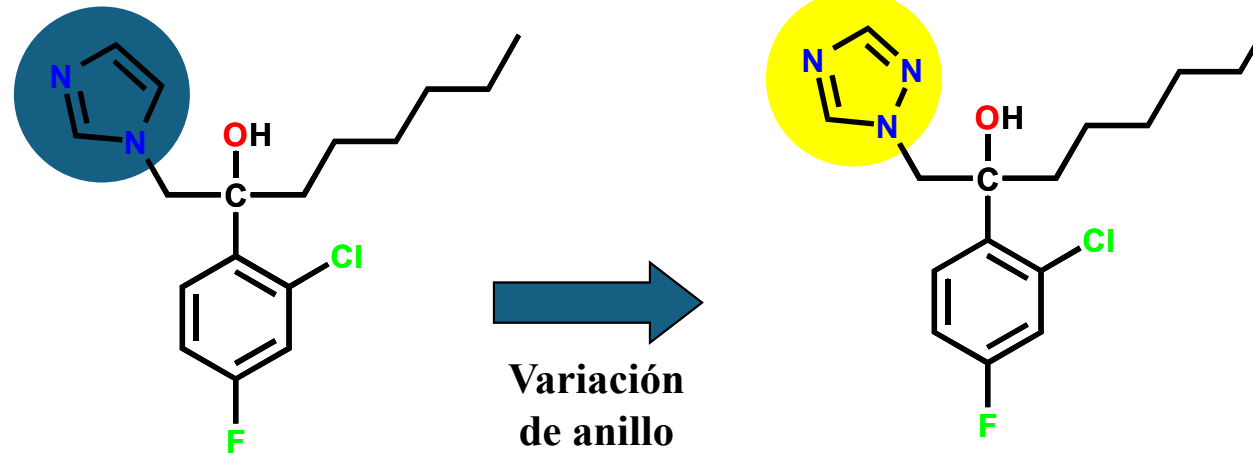


Variaciones del Anillo

Lógica:

A veces produce mejores propiedades

Ejemplo:

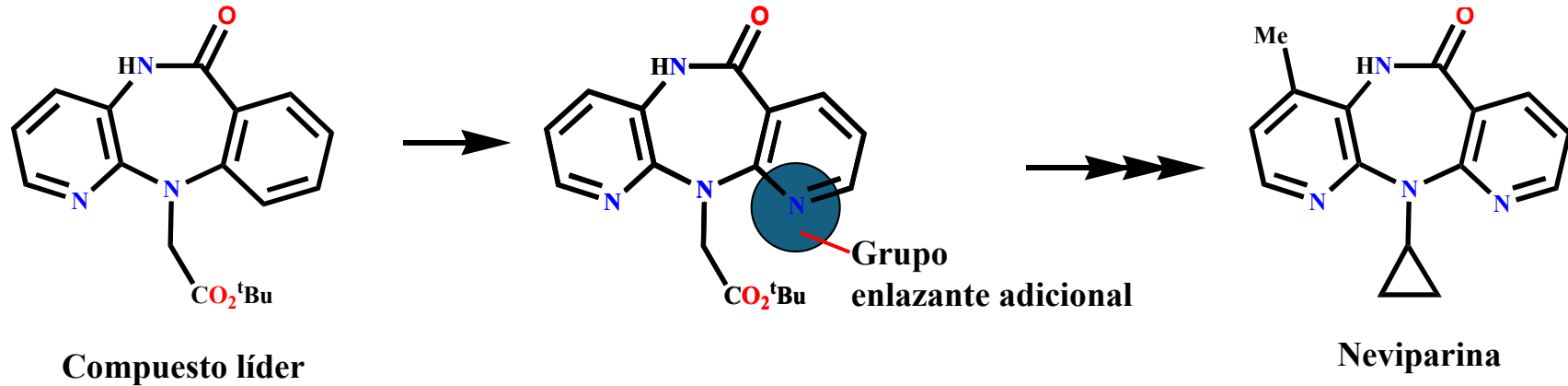


Estructura I
(Agente antifúngico)

UK-46245
Selectividad mejorada

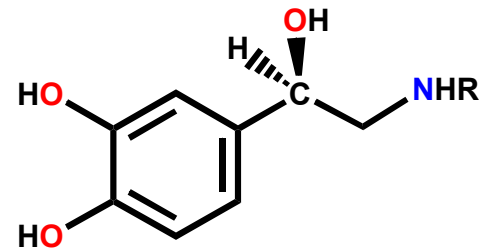
Variaciones del Anillo

Ejemplo - Nevirapina (agente antiviral)

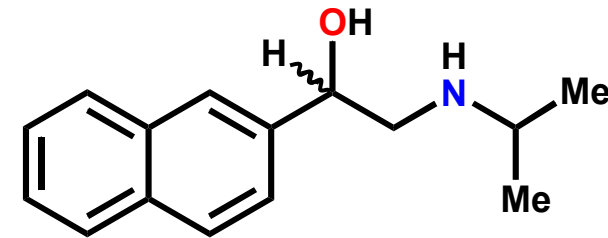


Variaciones del Anillo

Ejemplo – Pronetanol (β -bloqueador)



R = Me Adrenalina
R = H Noradrenalina



Pronetanol

Selectivo para β -adrenoreceptores
sobre α -adrenoreceptores



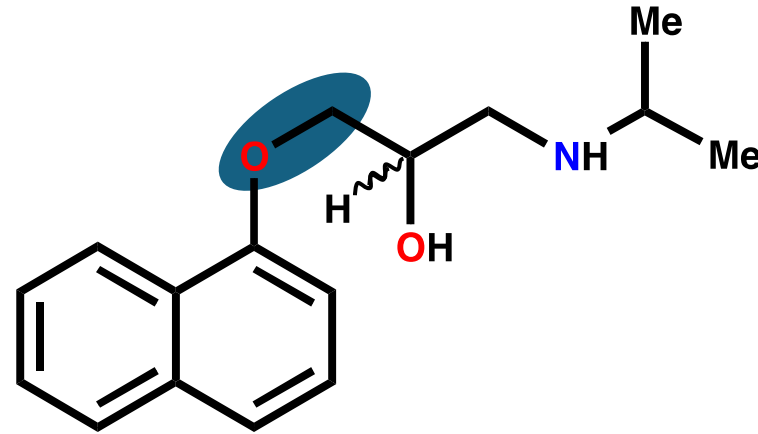
Isómeros y Bioisómeros

Lógica para isómeros:

- Reemplazar un grupo funcional con un grupo de la misma valencia (isómero)
v. gr. OH reemplazado por SH, NH₂, CH₃
v. gr. O reemplazado por S, NH, CH₂
- Conduce a cambios más controlados en propiedades estéricas/electrónicas
- Puede afectar la unión y/o la estabilidad

Isómeros y Bioisómeros

Útil para RES



Propranolol (β -bloqueador)

Notas

- Reemplazando OCH_2 con $\text{CH}=\text{CH}$, SCH_2 , CH_2CH_2 elimina la actividad
- Reemplazando OCH_2 con NHCH_2 retiene la actividad
- Implica que O está involucrado en la unión (APH)

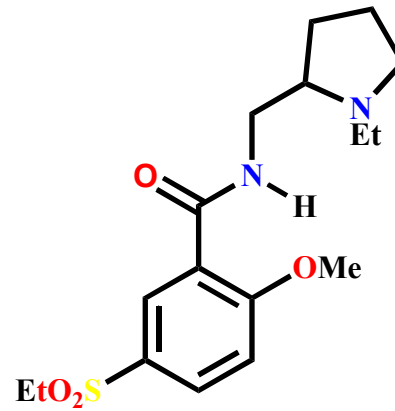
Isósteros y Bioisósteros

Lógica para bio-isósteros

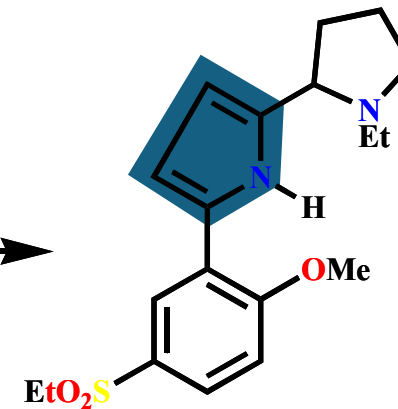
- Reemplazar un grupo funcional con otro grupo que retenga la misma actividad biológica
- No necesariamente la misma valencia

Ejemplo

Antipsicóticos



Sultopride



DU 122290

Anillo de pirrol:
 bio-isósteros para
 el grupo amida

Selectividad mejorada para el
 receptor D₃ sobre el receptor D₂



Simplificación

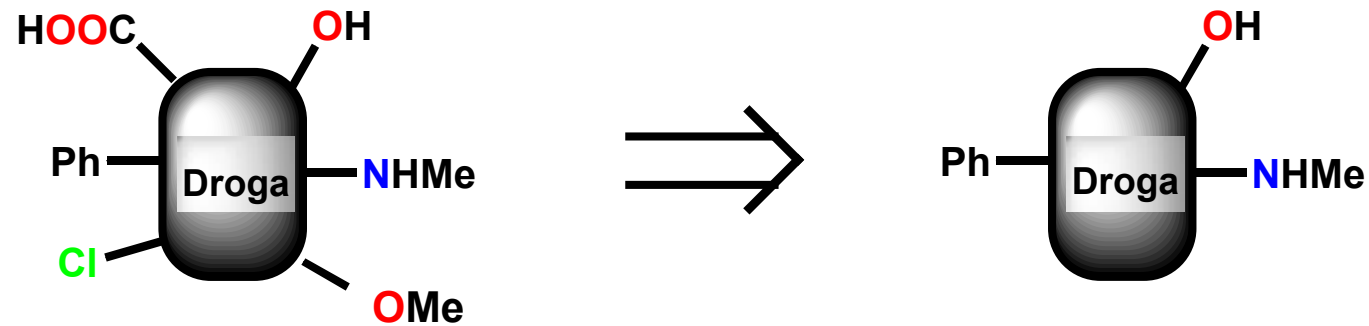
Lógica :

- Compuestos líderes a partir de fuentes naturales a menudo son complejos y difíciles de sintetizar
- Simplificando la molécula se hace más fácil, rápida y barata la síntesis de análogos
- Estructuras más simples pueden ajustarse al sitio de unión más fácilmente y aumentar la actividad
- Estructuras más simples pueden ser más selectivas y menos tóxicas si se remueve un exceso de grupos funcionales

Simplificación

Métodos :

- Retener el farmacóforo
- Remover grupos funcionales innecesarios

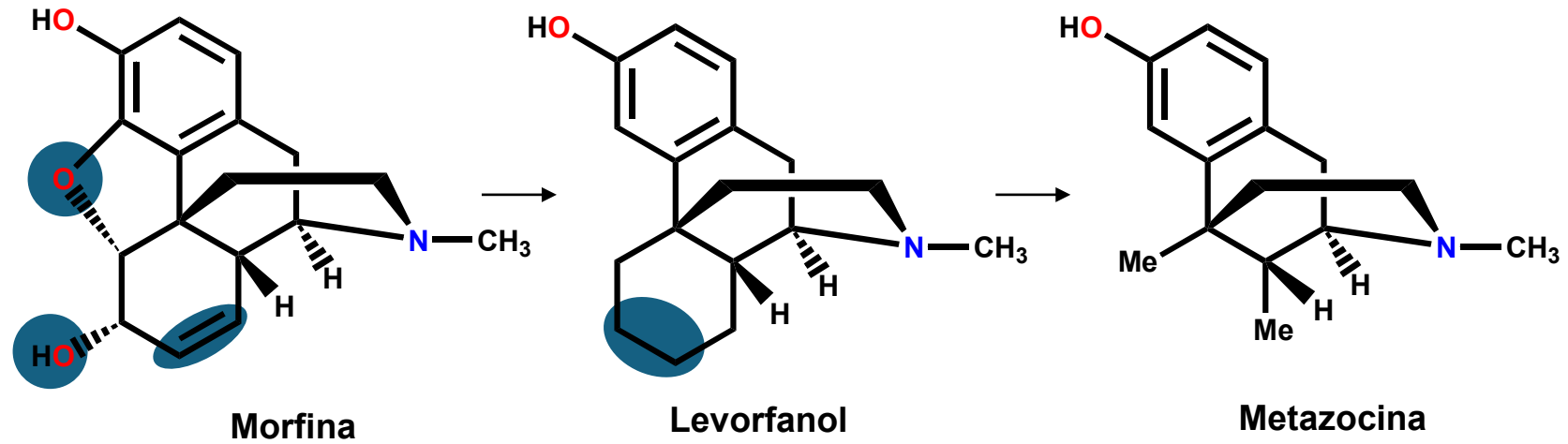


Simplificación

Métodos

Remover anillos en exceso

Ejemplo

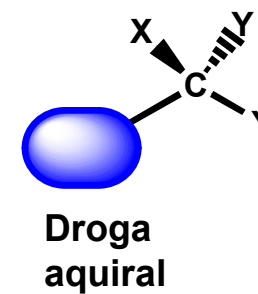
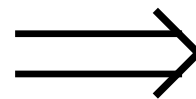
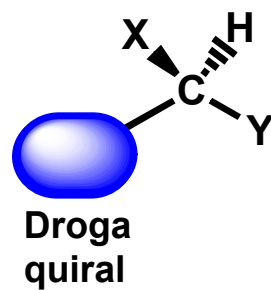
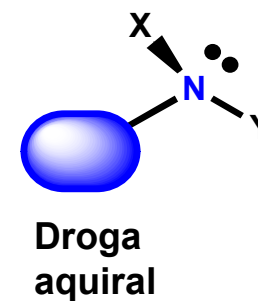
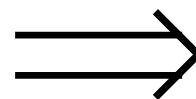
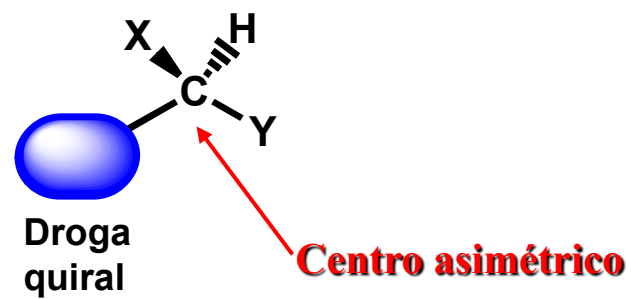


● Grupos funcionales en exceso ● Anillos en exceso

Simplificación

Métodos

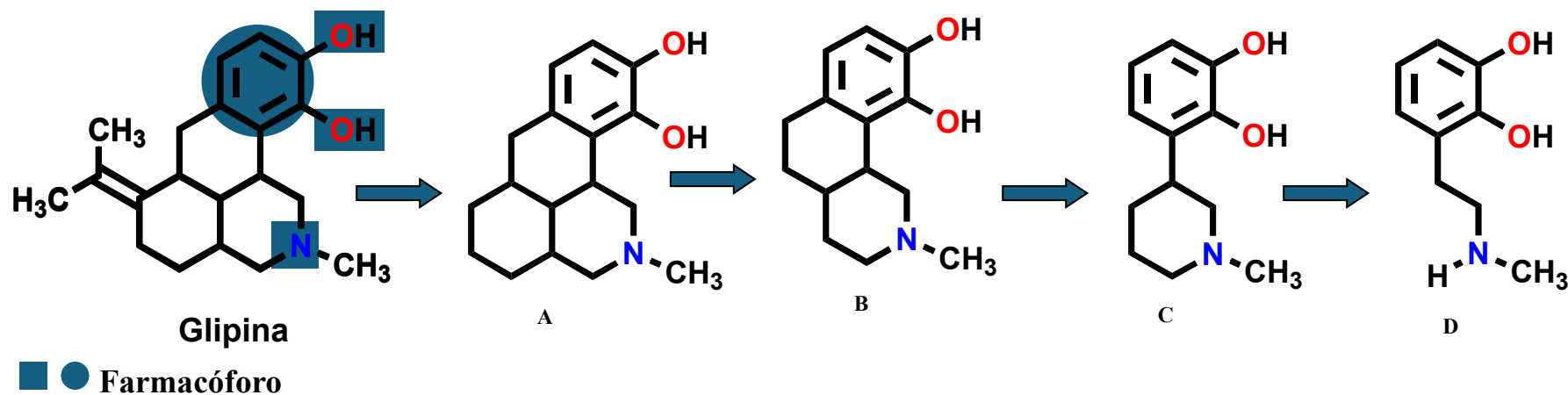
Remover centros asimétricos



Simplificación

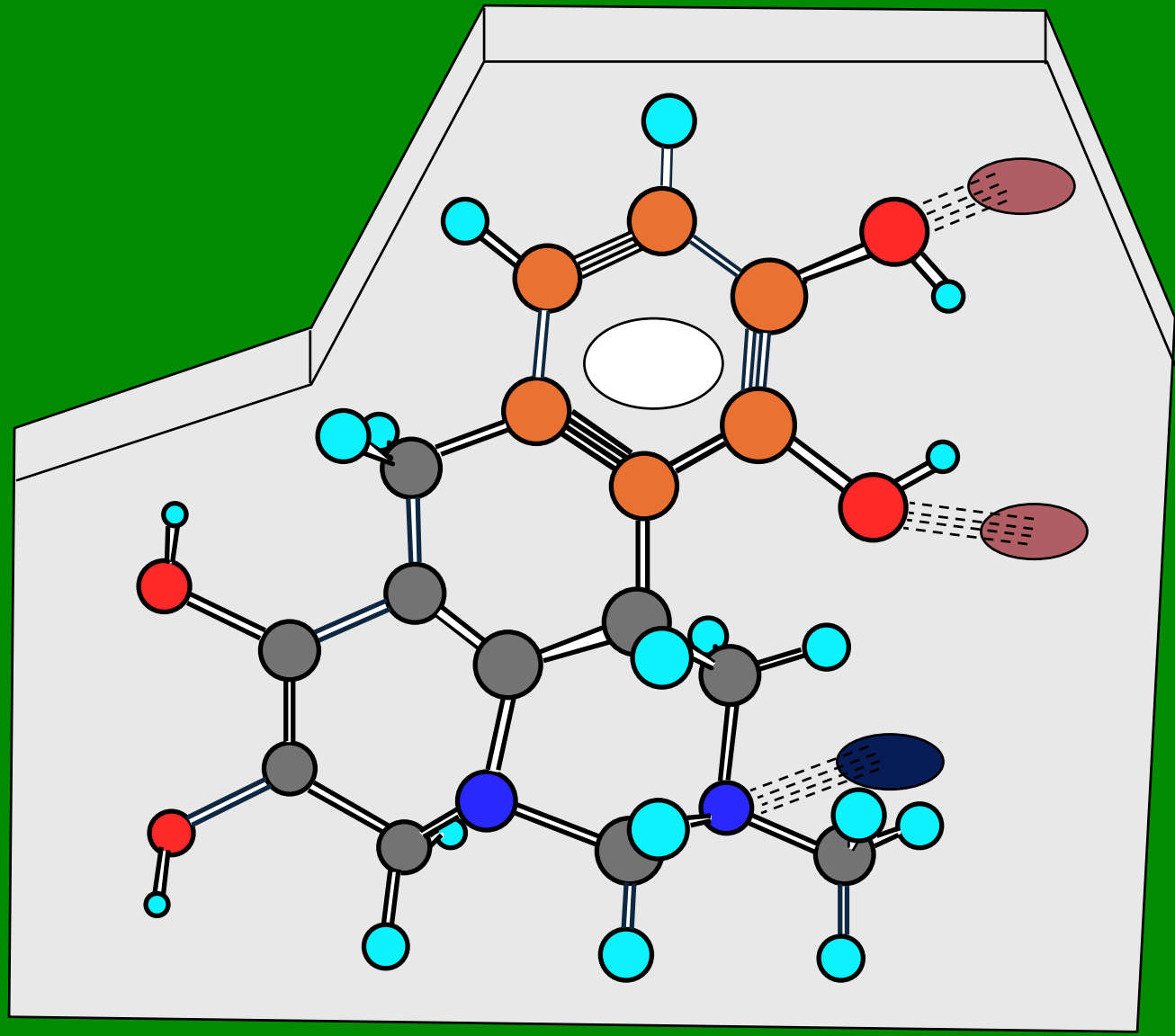
Métodos

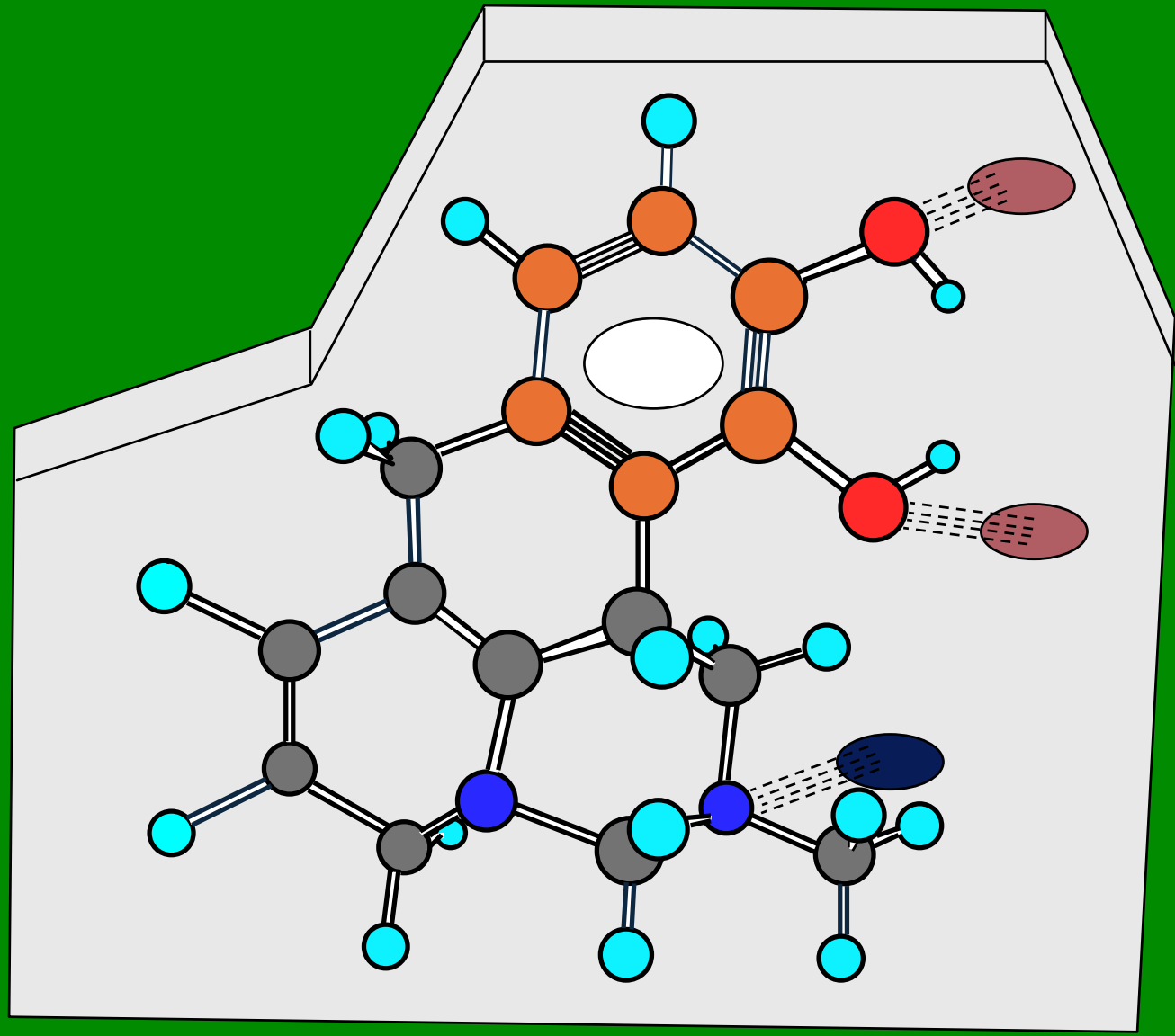
Simplificar en etapas para evitar la sobresimplificación

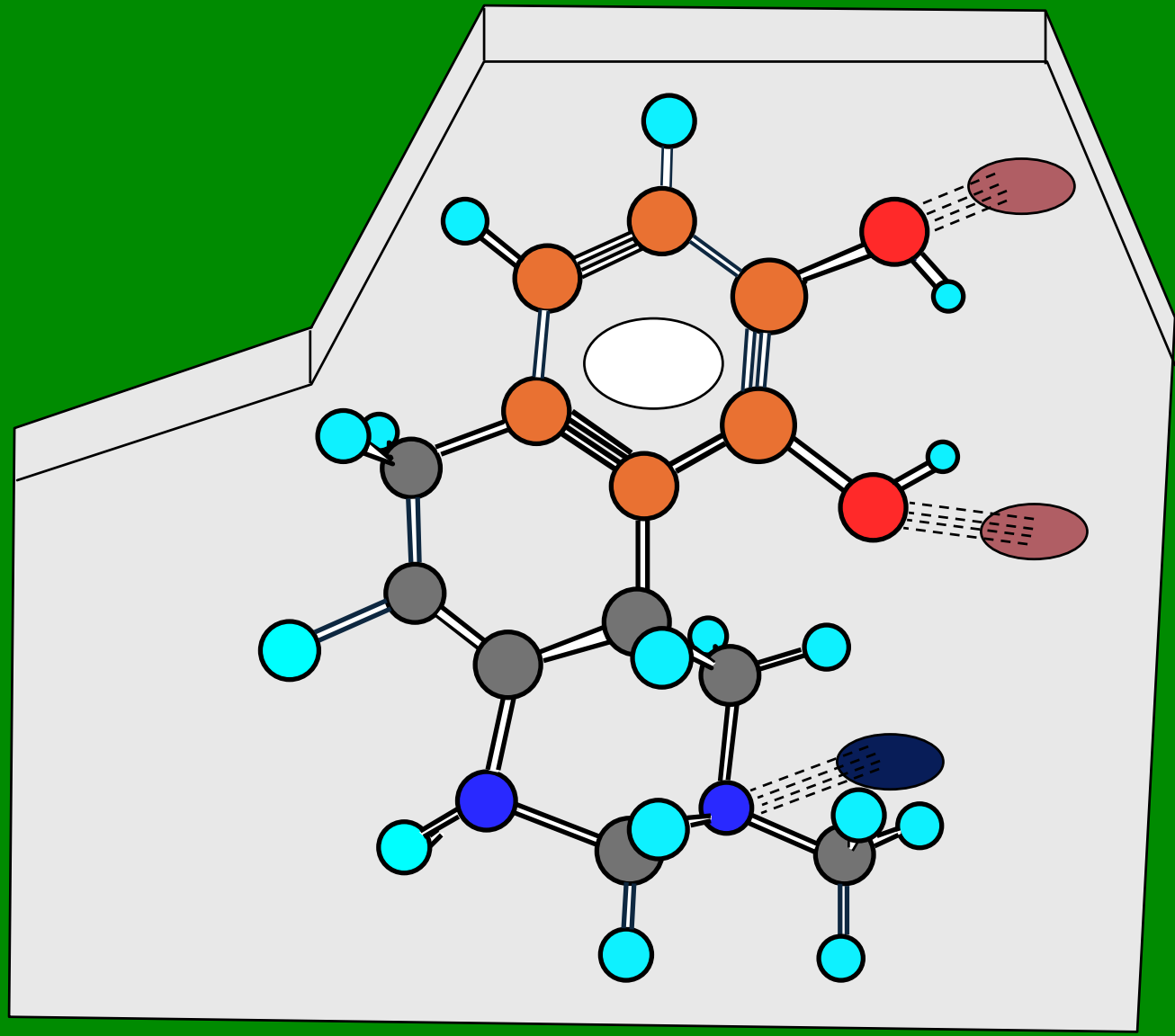


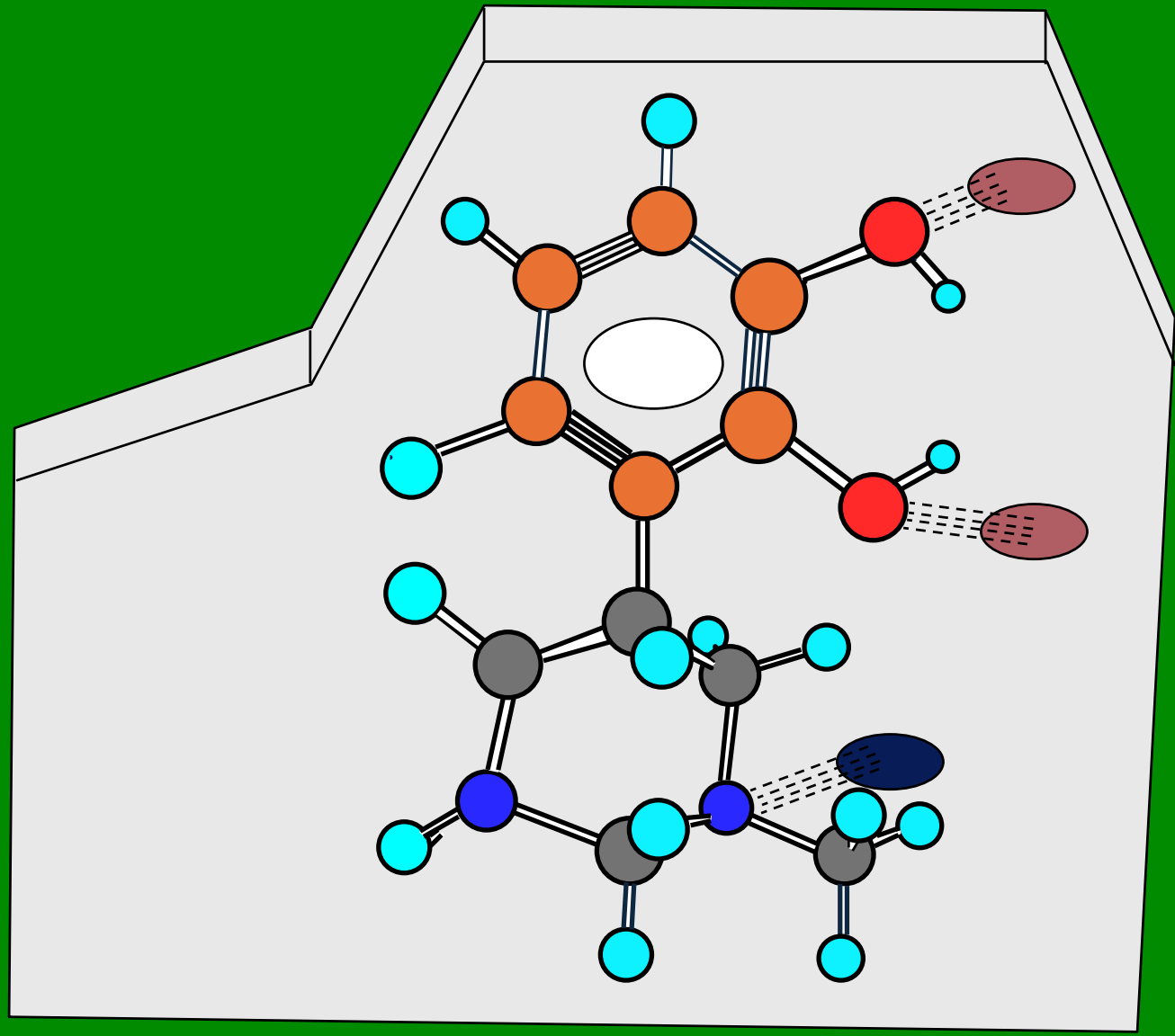
Notas

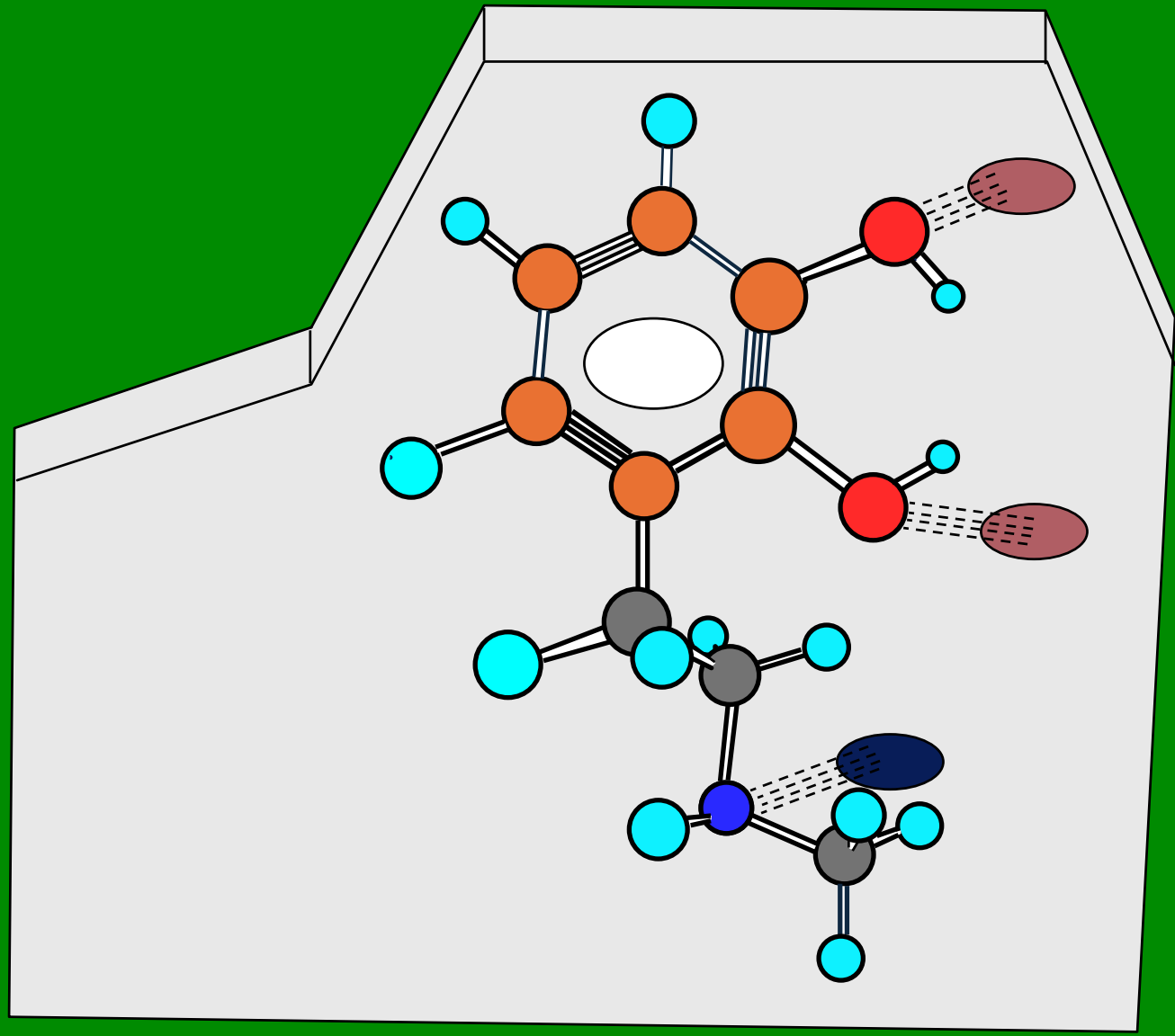
- **Simplificación no significa recortar grupos del compuesto líder**
- **Los compuestos generalmente son hechos por síntesis total**





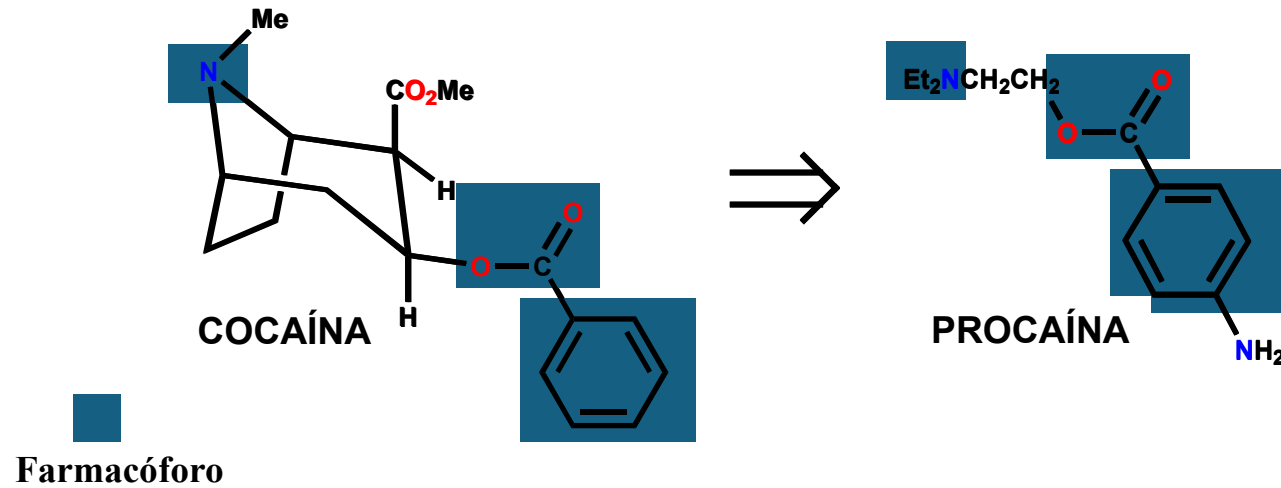






Simplificación

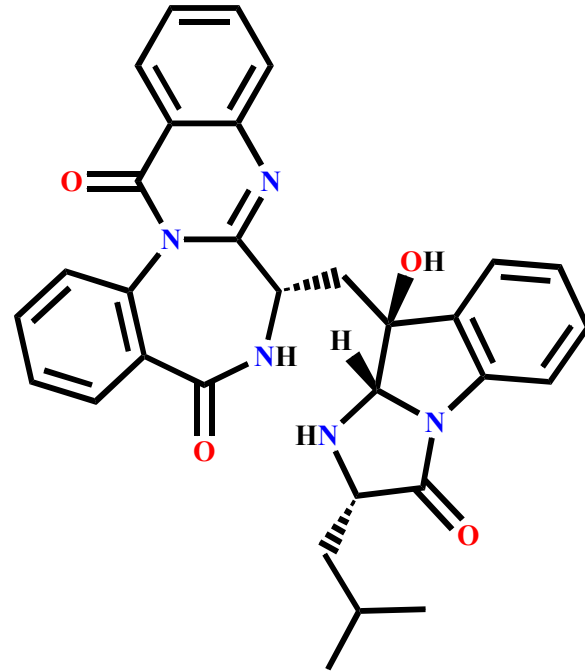
Ejemplo



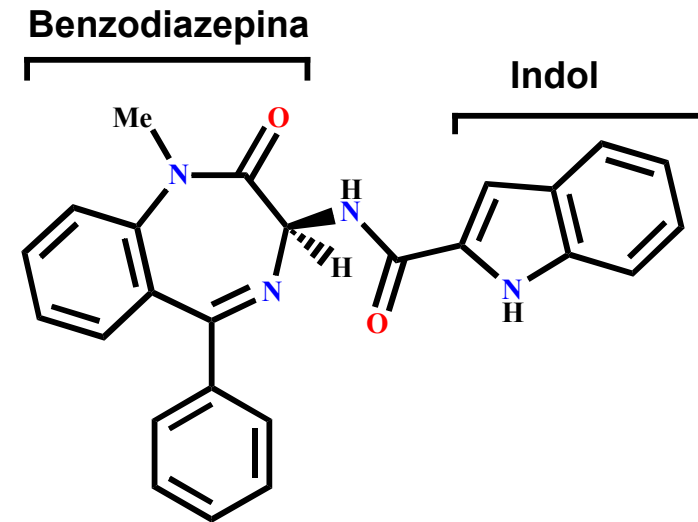
- Grupos enlazantes importantes retenidos
- Éster innecesario removido
- Sistema de anillos complejo removido

Ejemplo

Simplificación



- Asperlicina (antagonista de CCK)
- Posible líder para tratar ataques de pánico



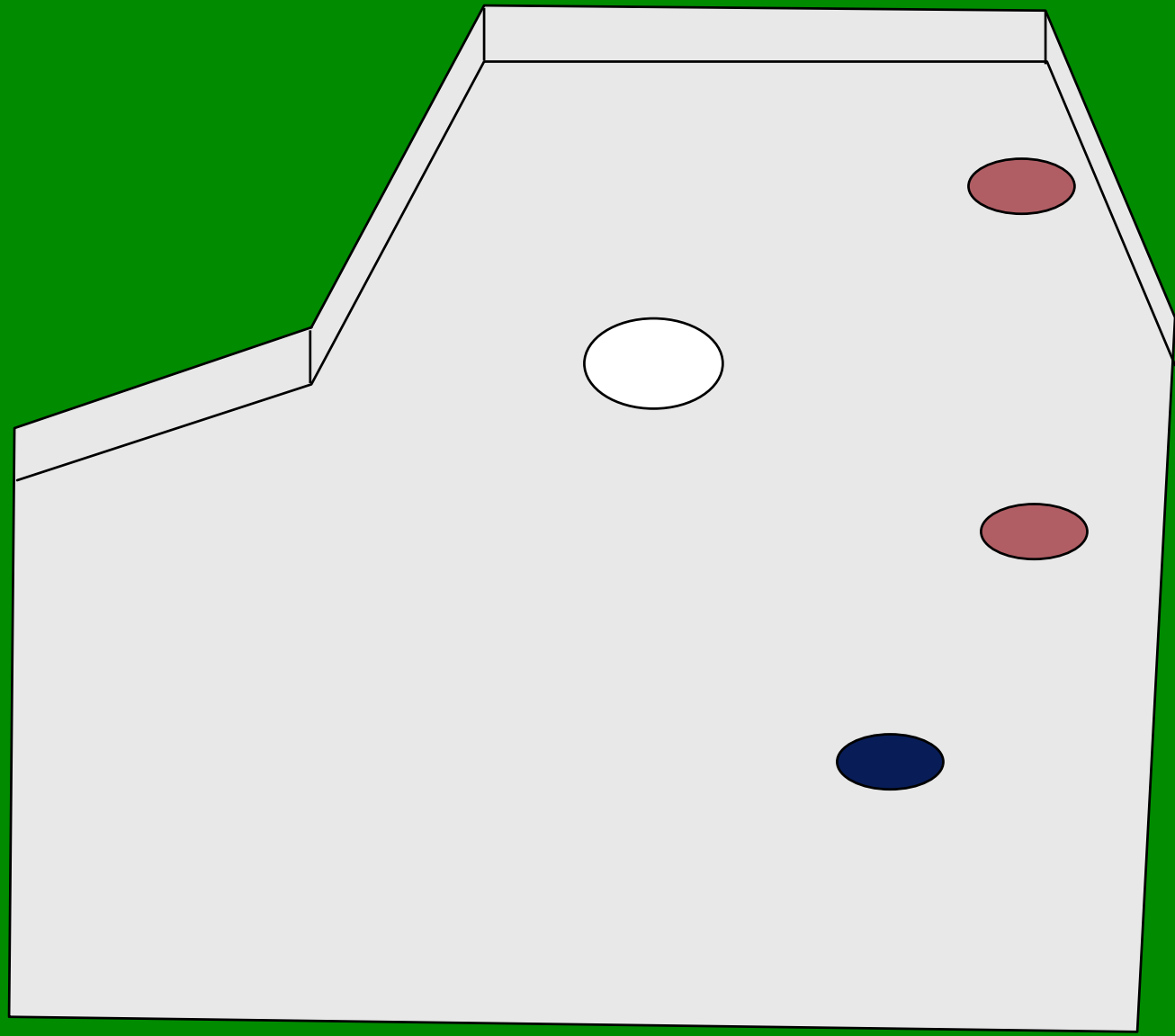
- Devazepida
- Anillos en exceso removidos



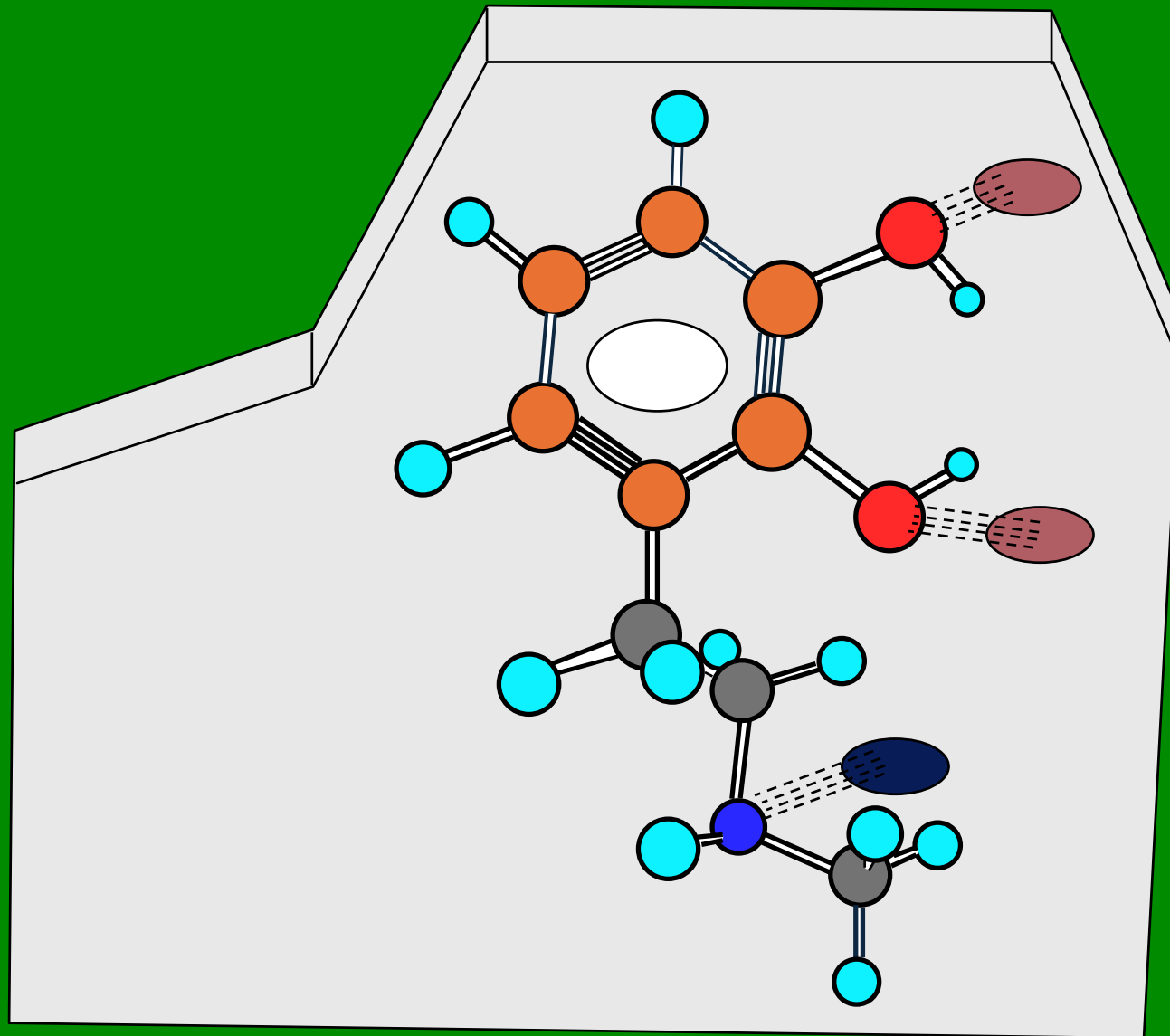
Simplificación

Desventajas

- Una simplificación excesiva puede originar una actividad y selectividad disminuidas
- Moléculas más simples tienen más conformaciones
- Más probable la interacción con mas de un sitio blanco
- Puede dar lugar a un aumento de efecto secundarios

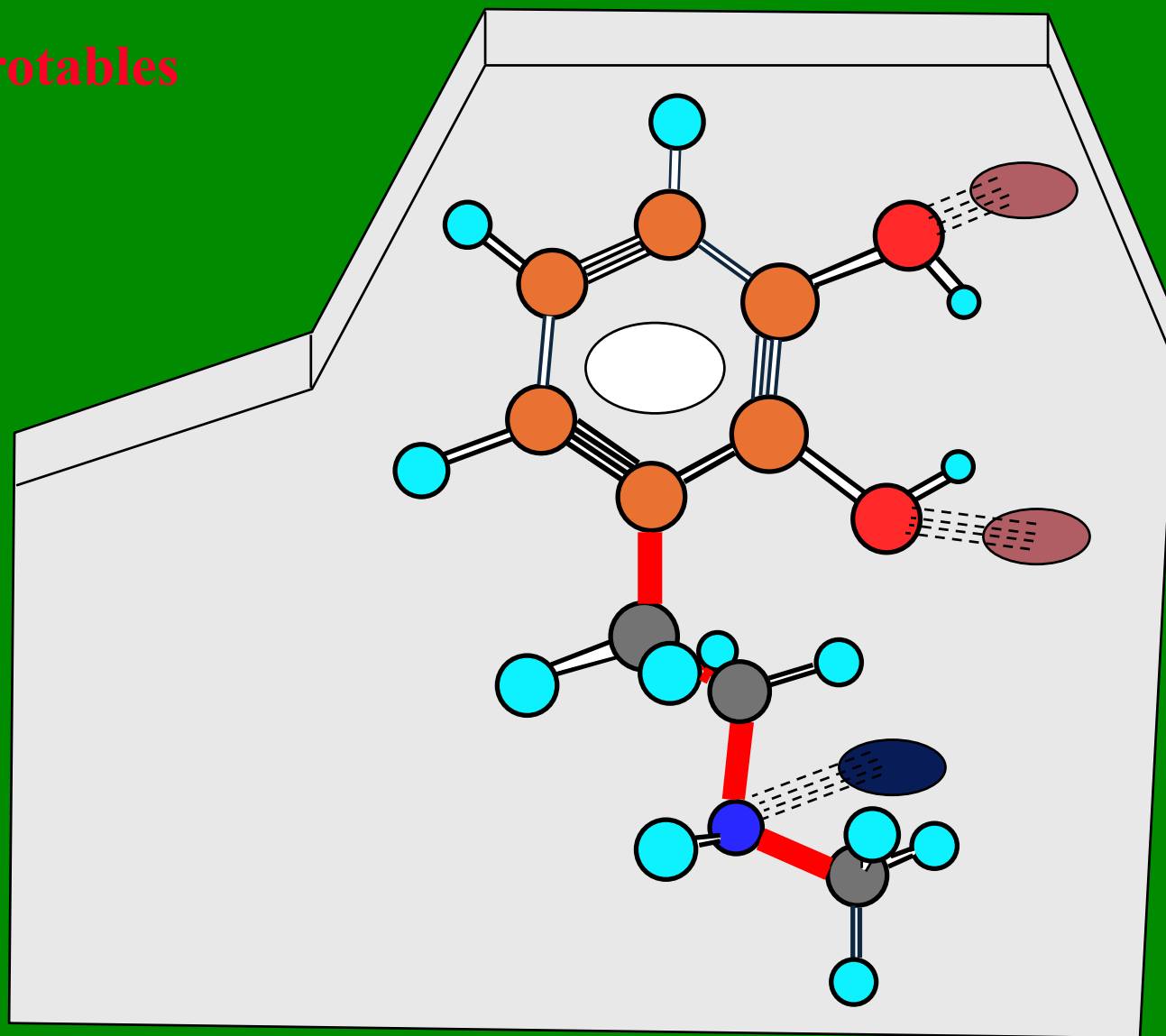


Sitio de unión del blanco



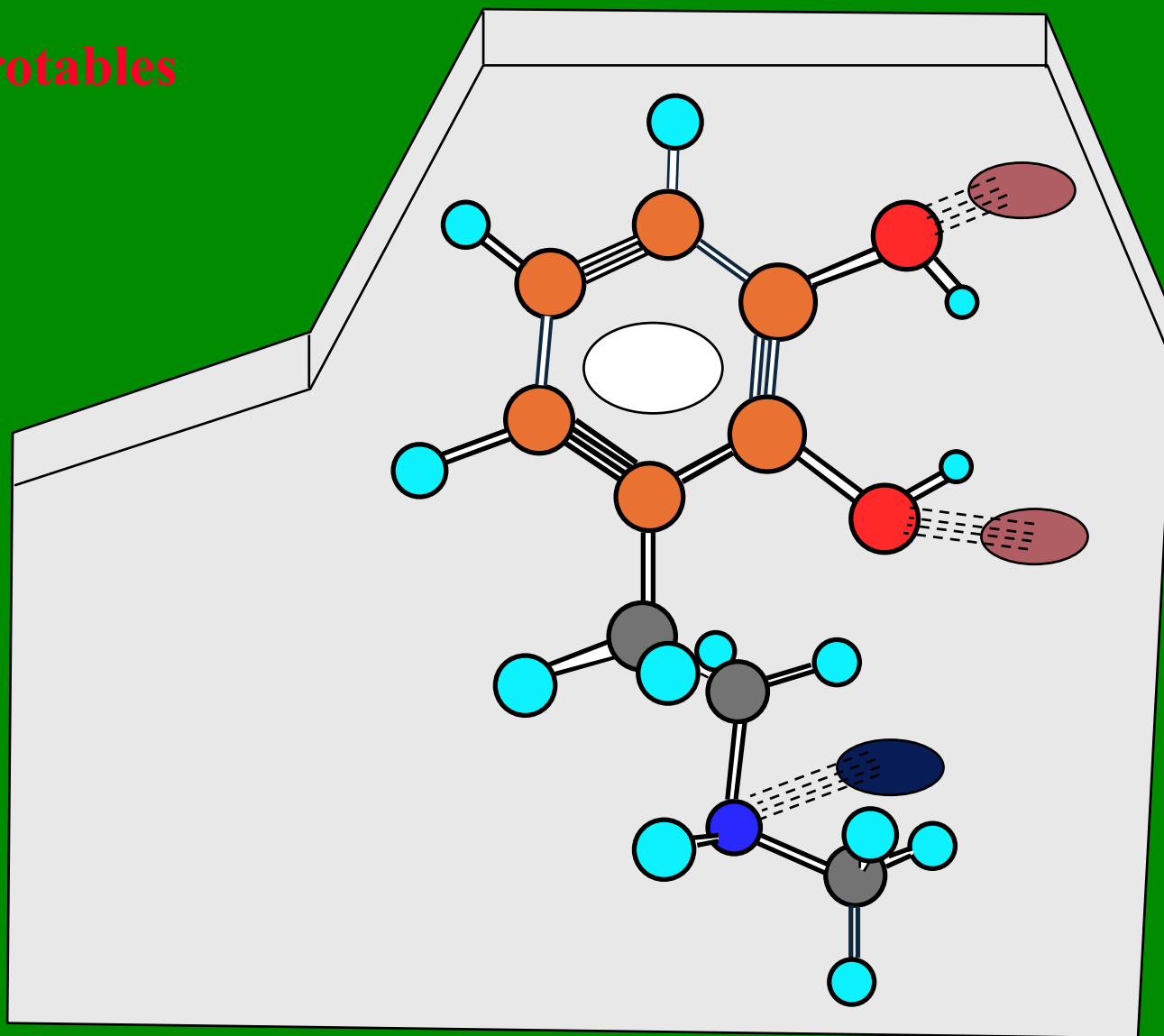
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



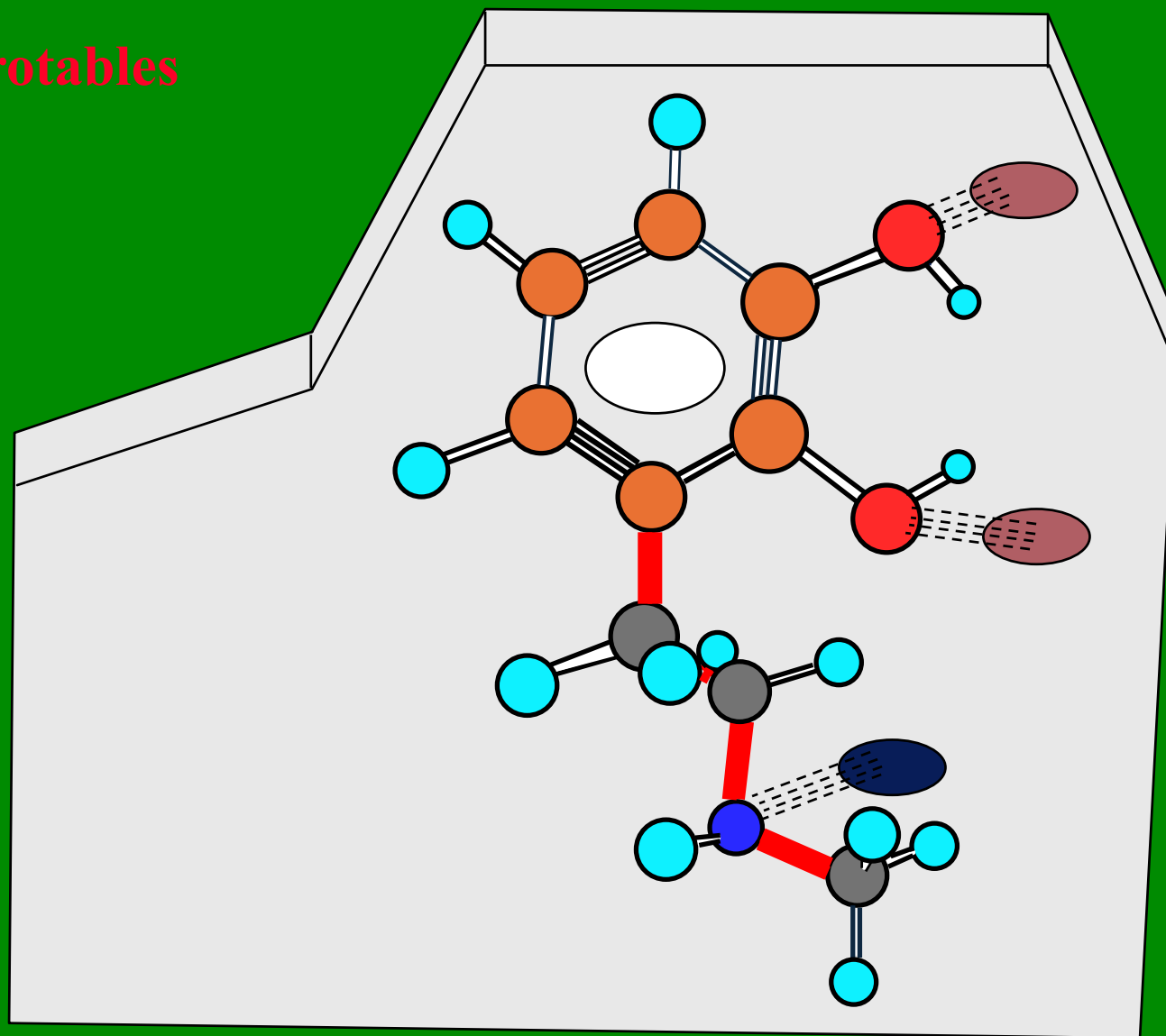
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



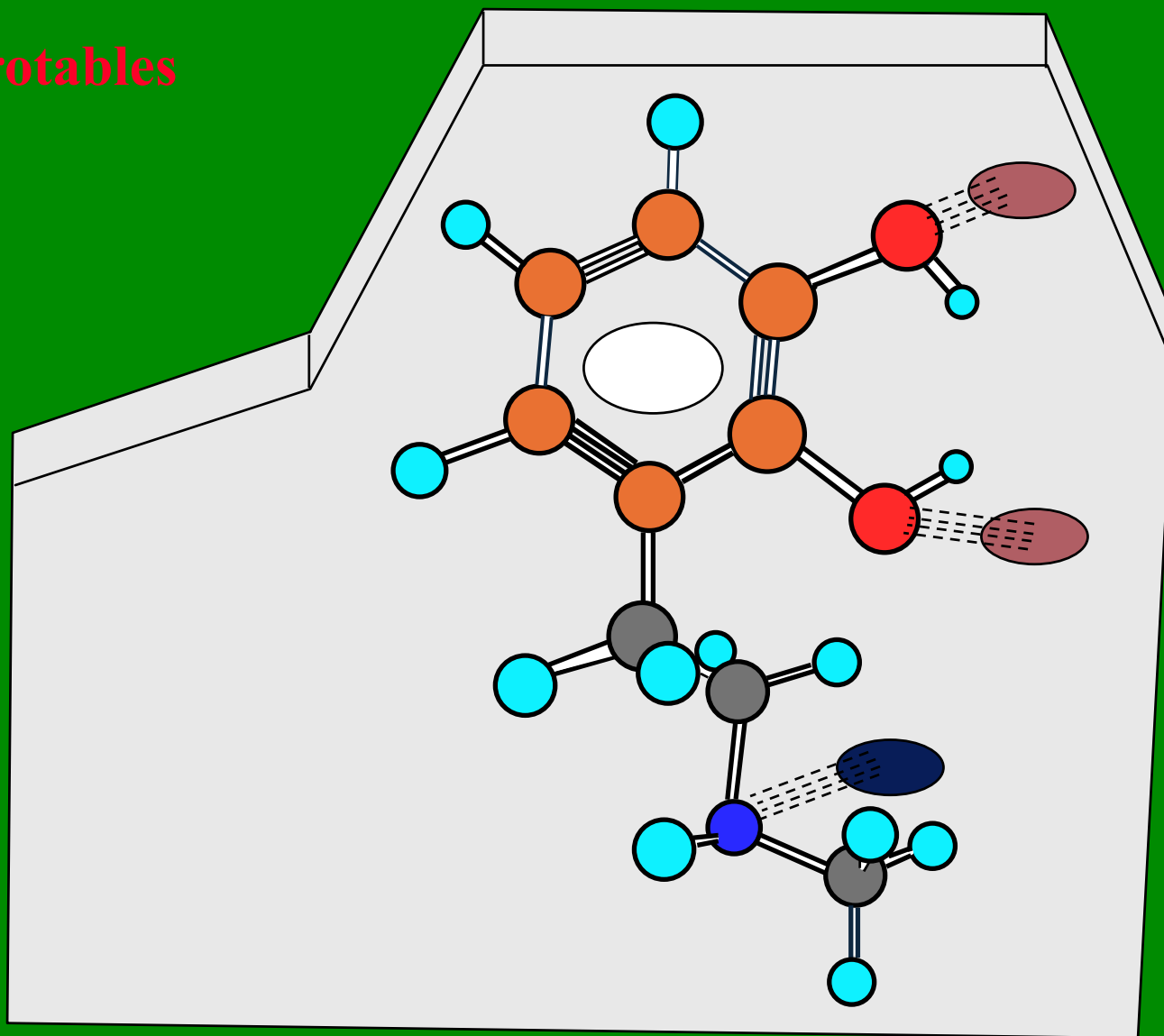
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



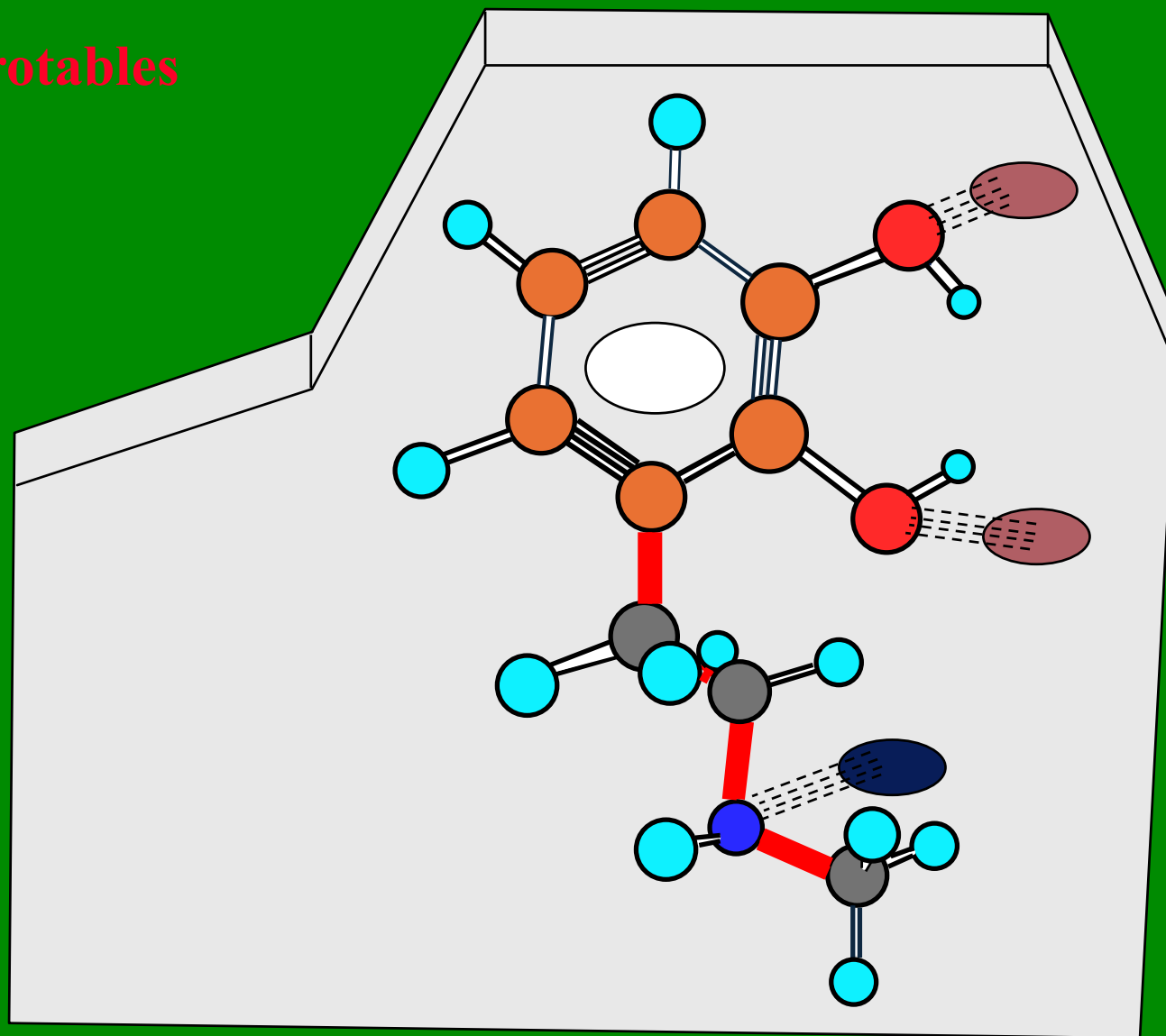
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



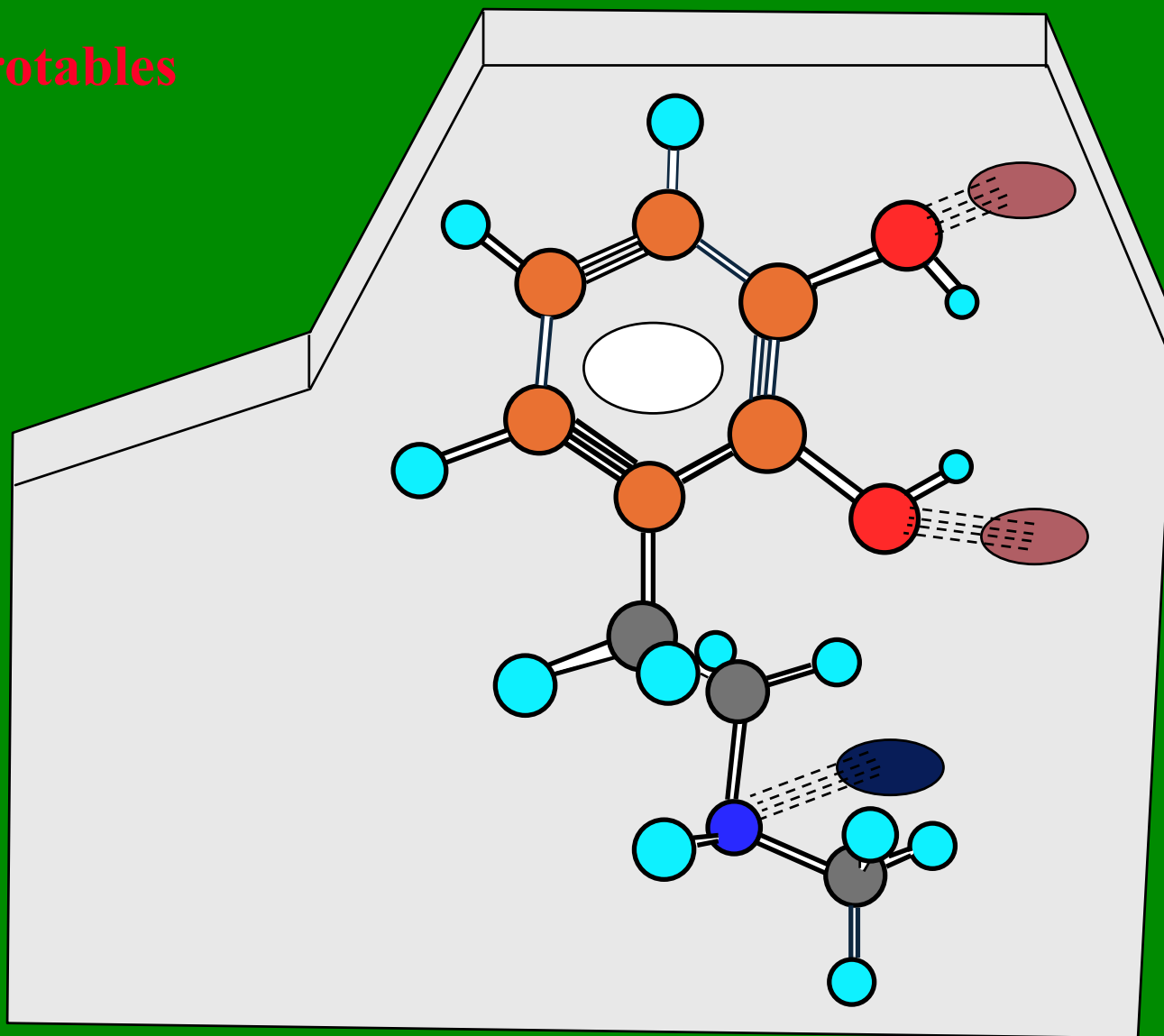
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



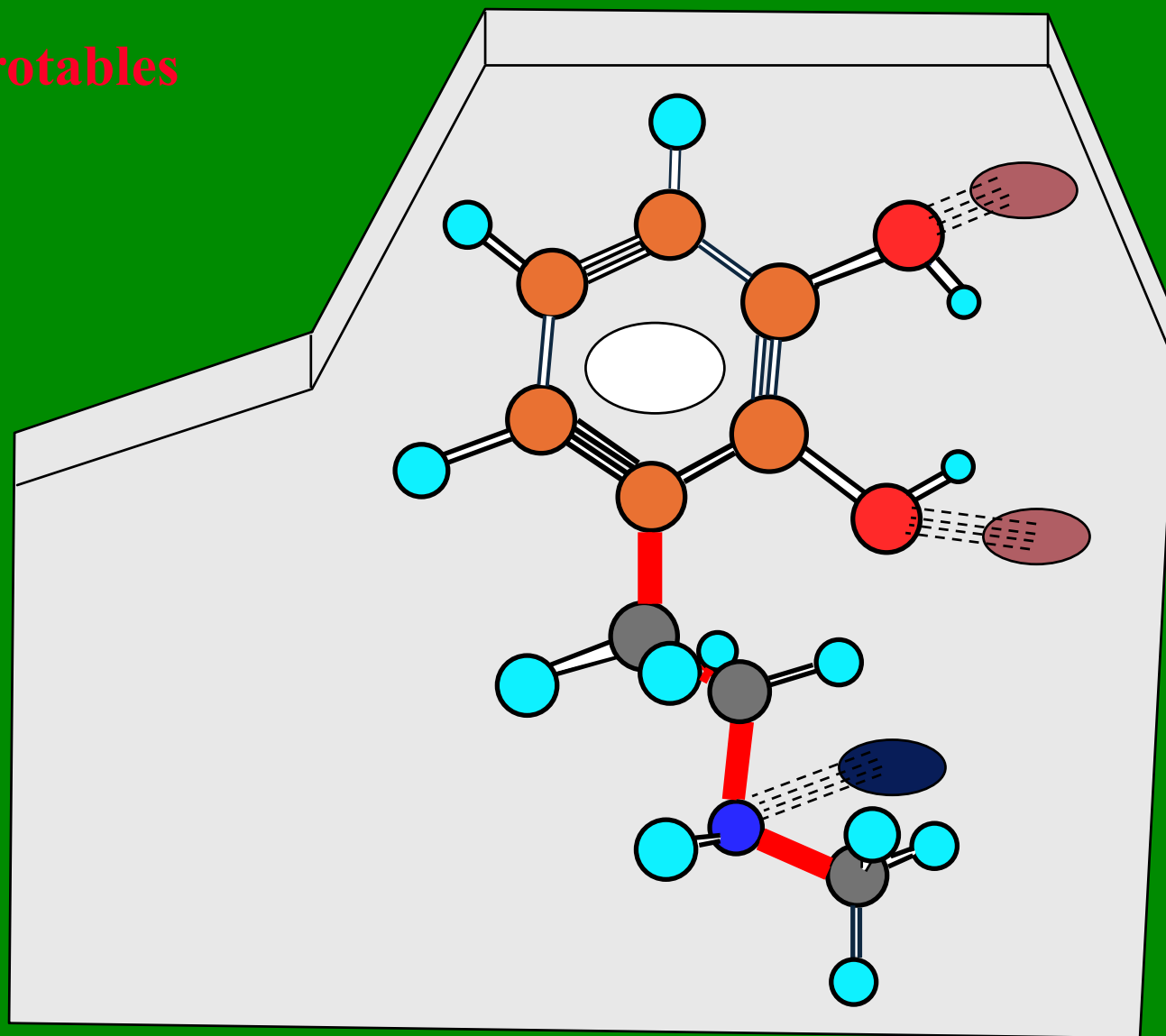
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



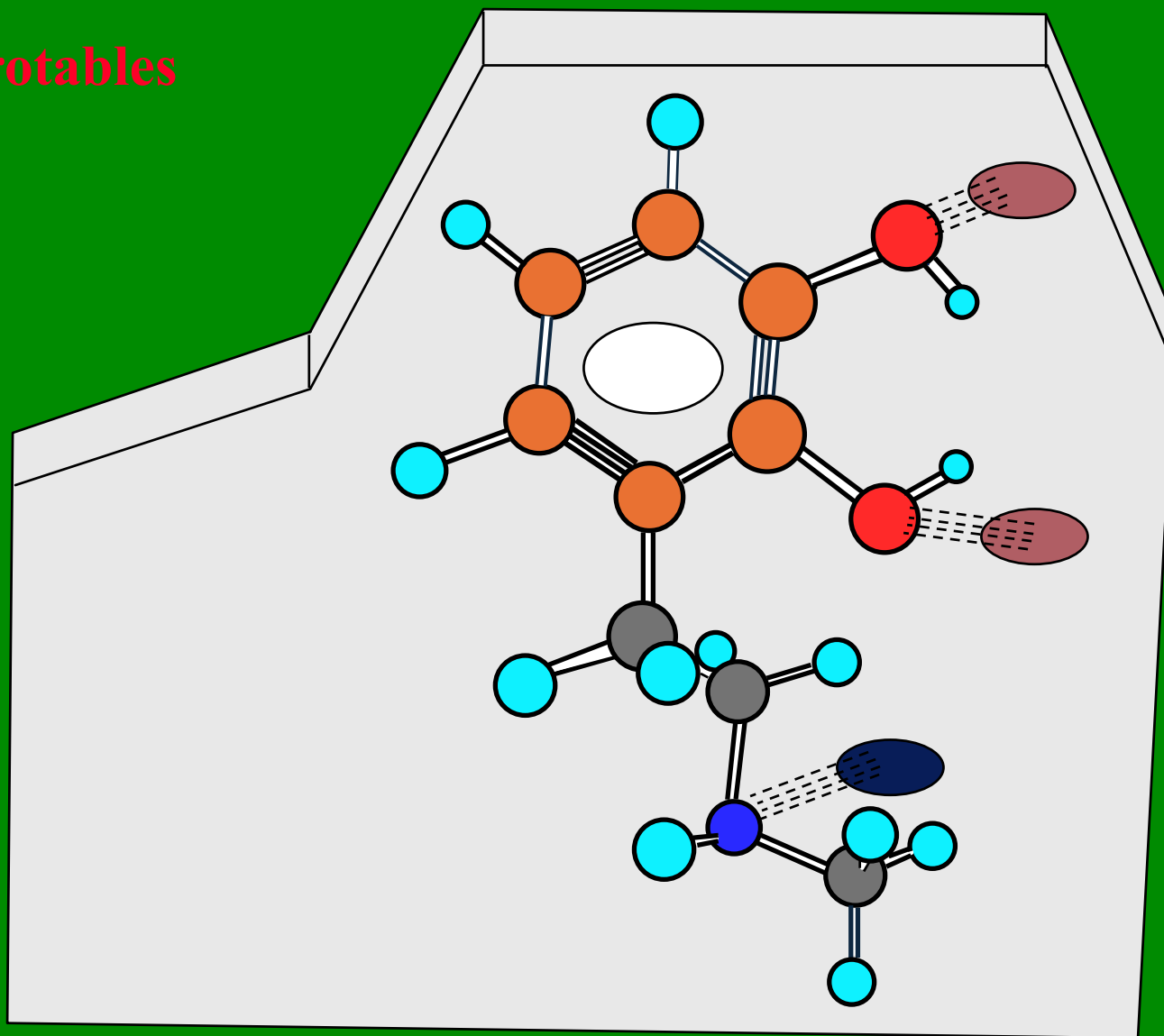
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



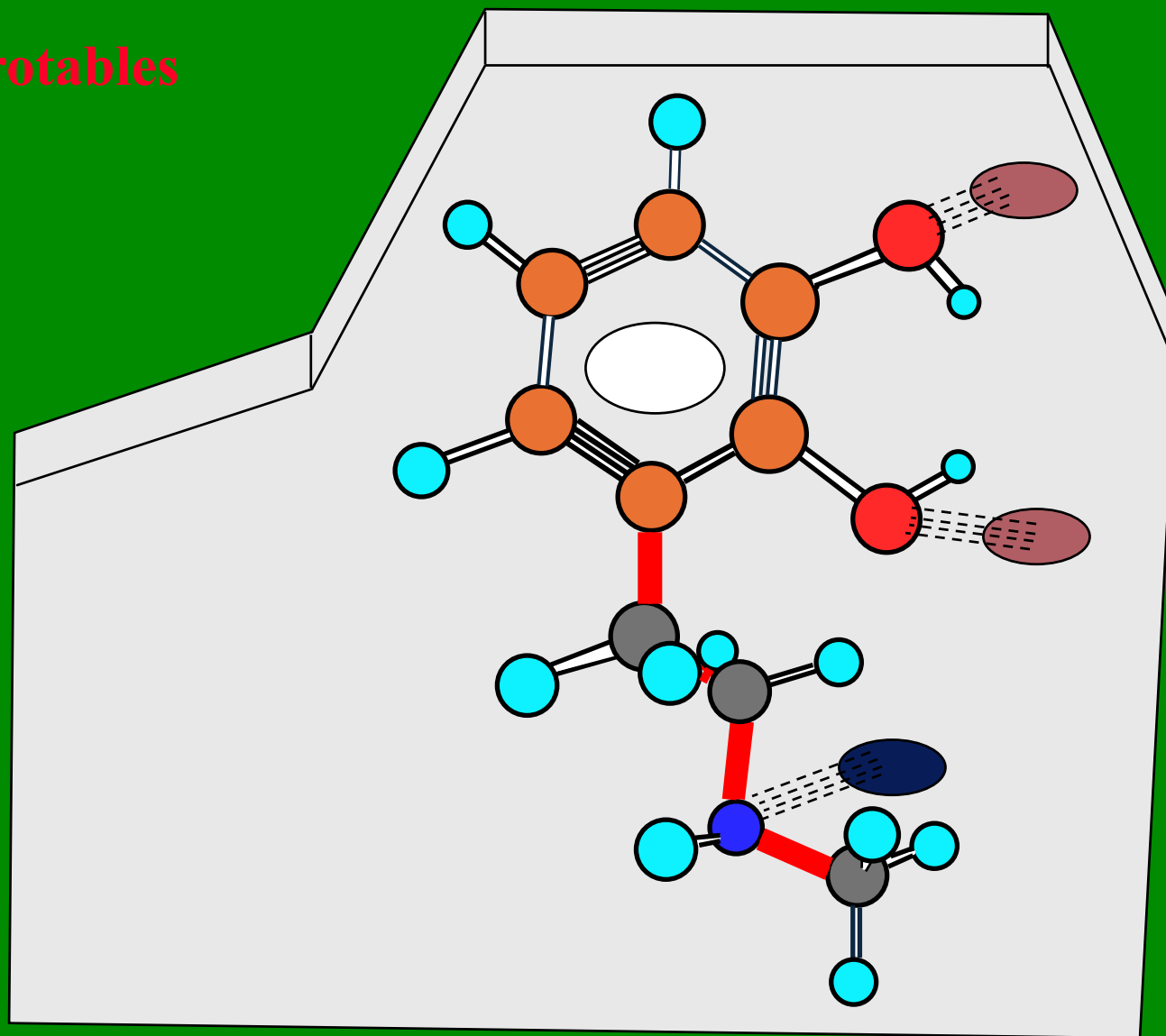
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



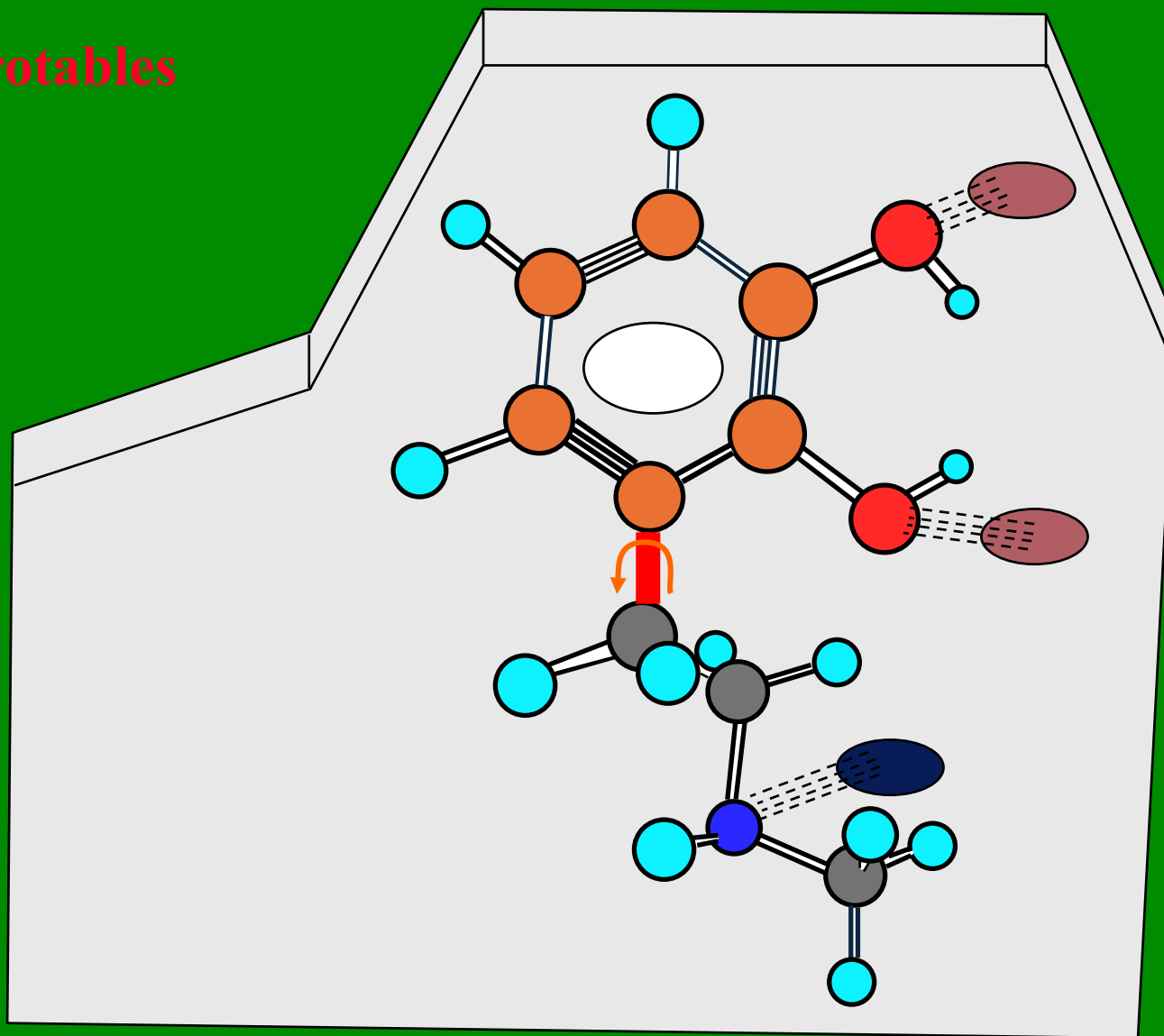
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



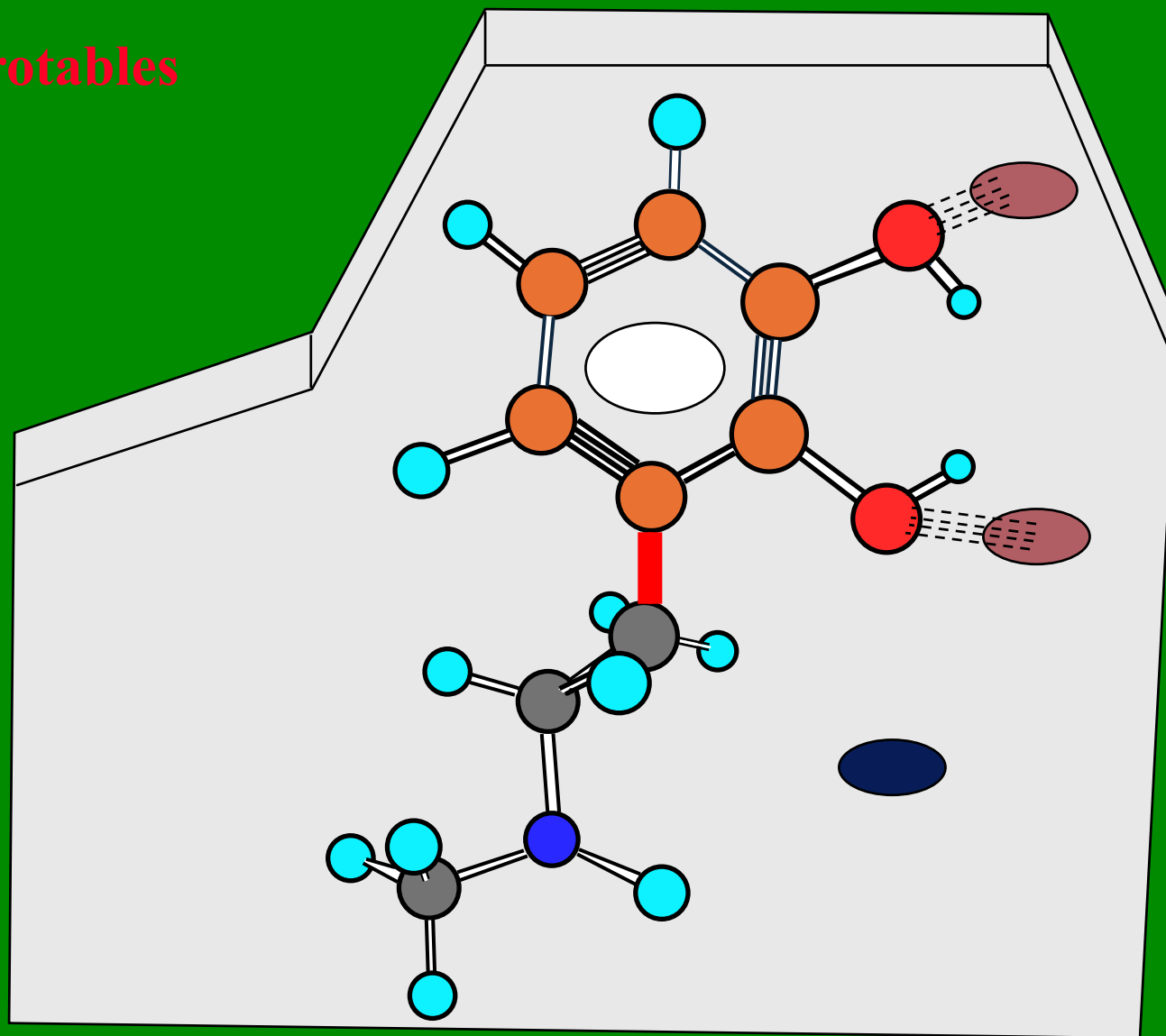
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



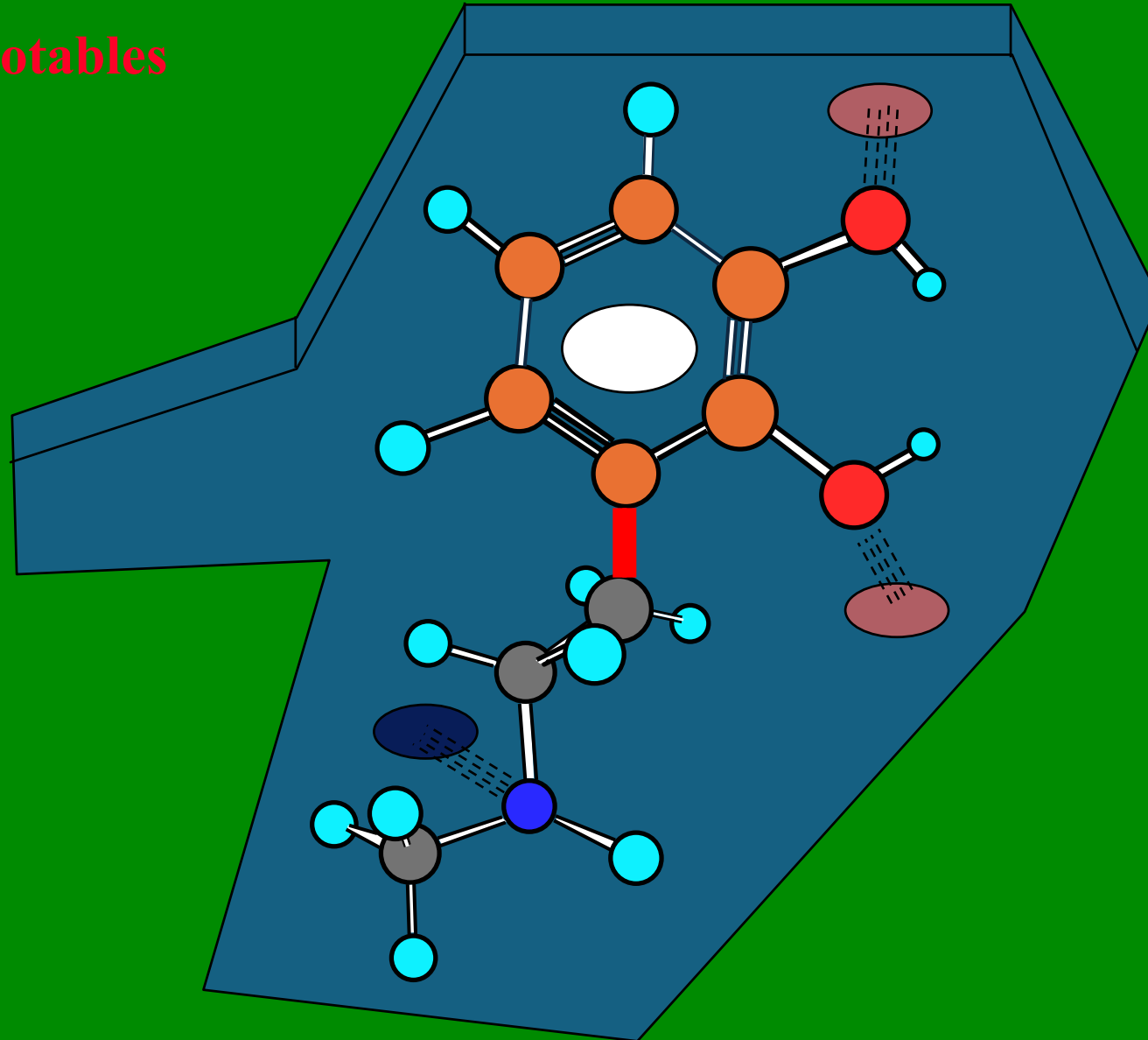
Sitio de unión del blanco

Enlaces rotables



Sito de unión del blanco

Enlaces rotables



Diferente sitio de unión conduce a efectos secundarios



Calidad de vida en el tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

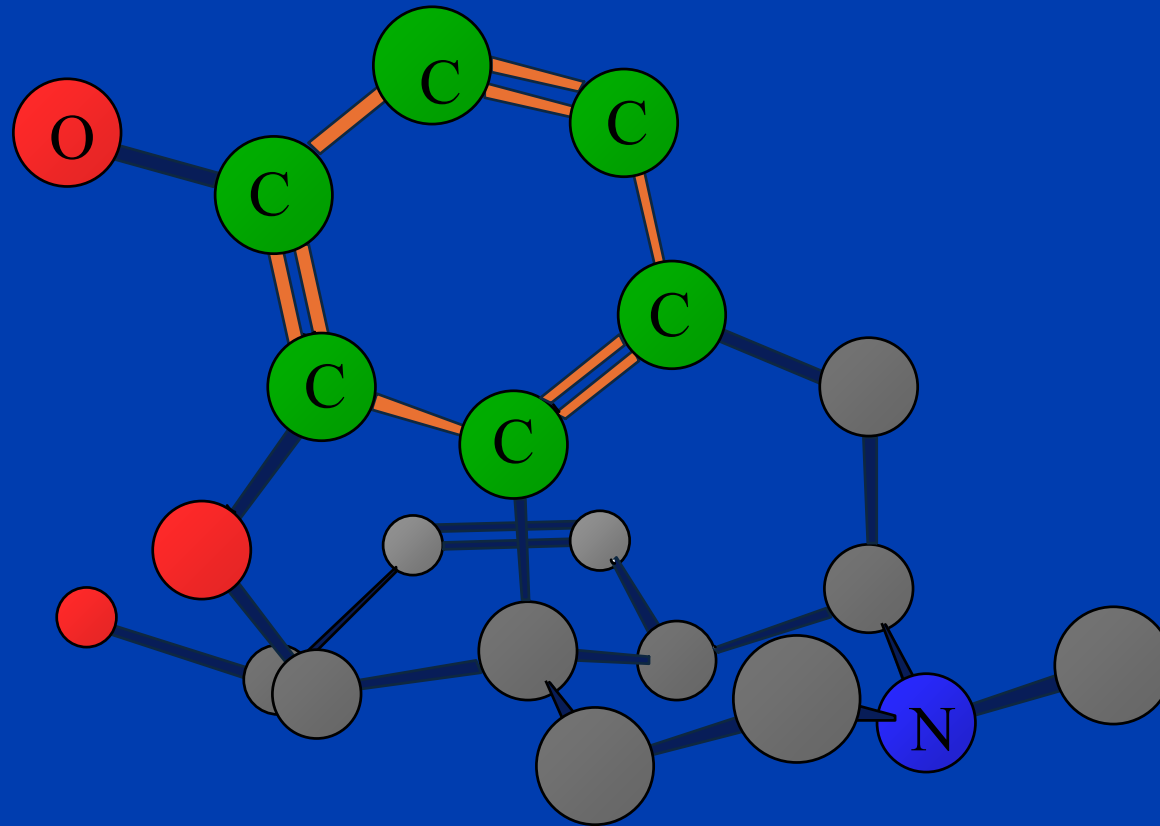


Simplificación

Sobresimplificación de opioides



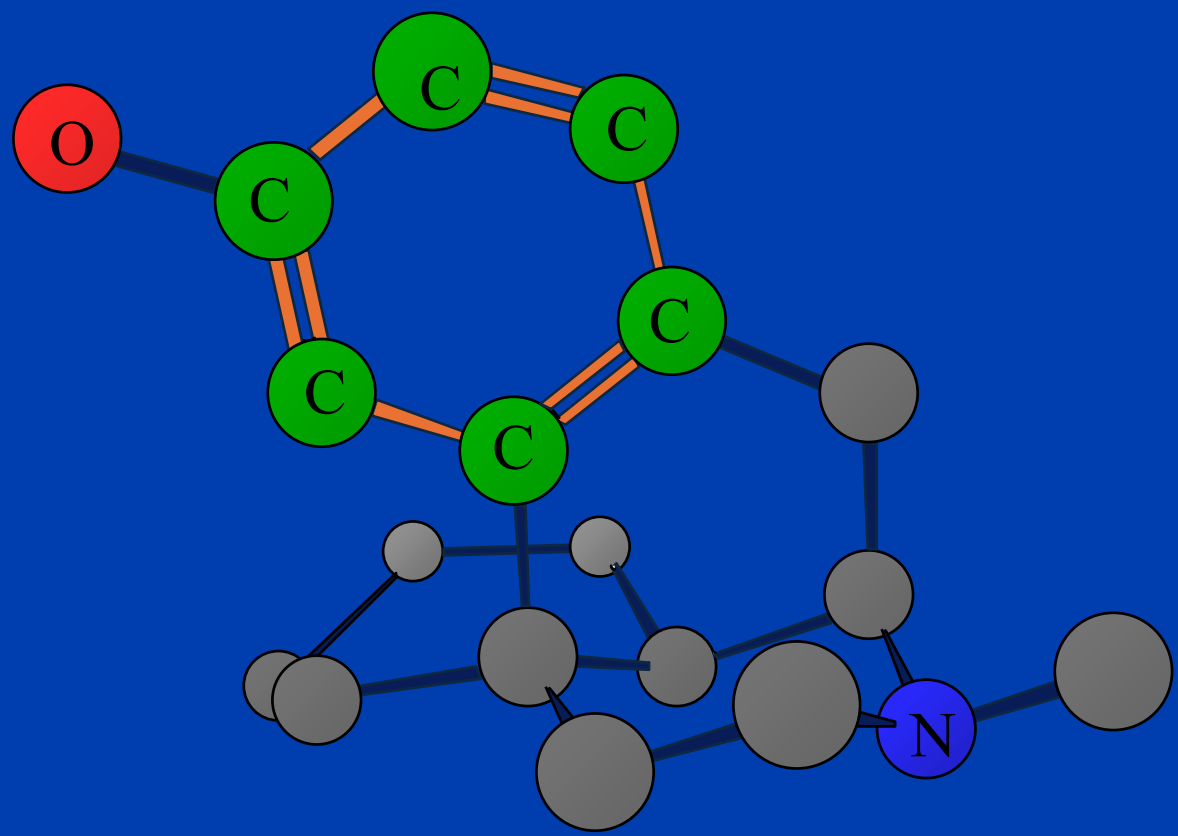
MORFINA



SIMPLIFICACIÓN



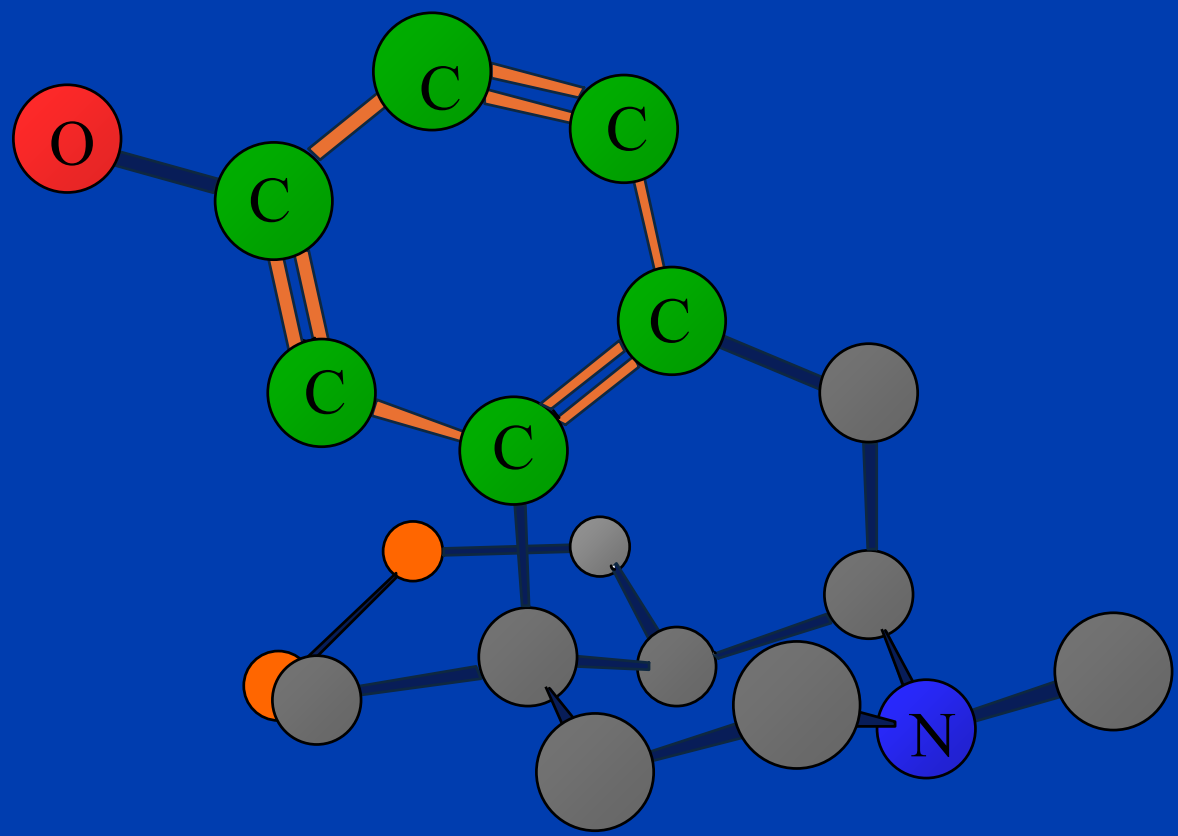
LEVORFANOL



SIMPLIFICACIÓN



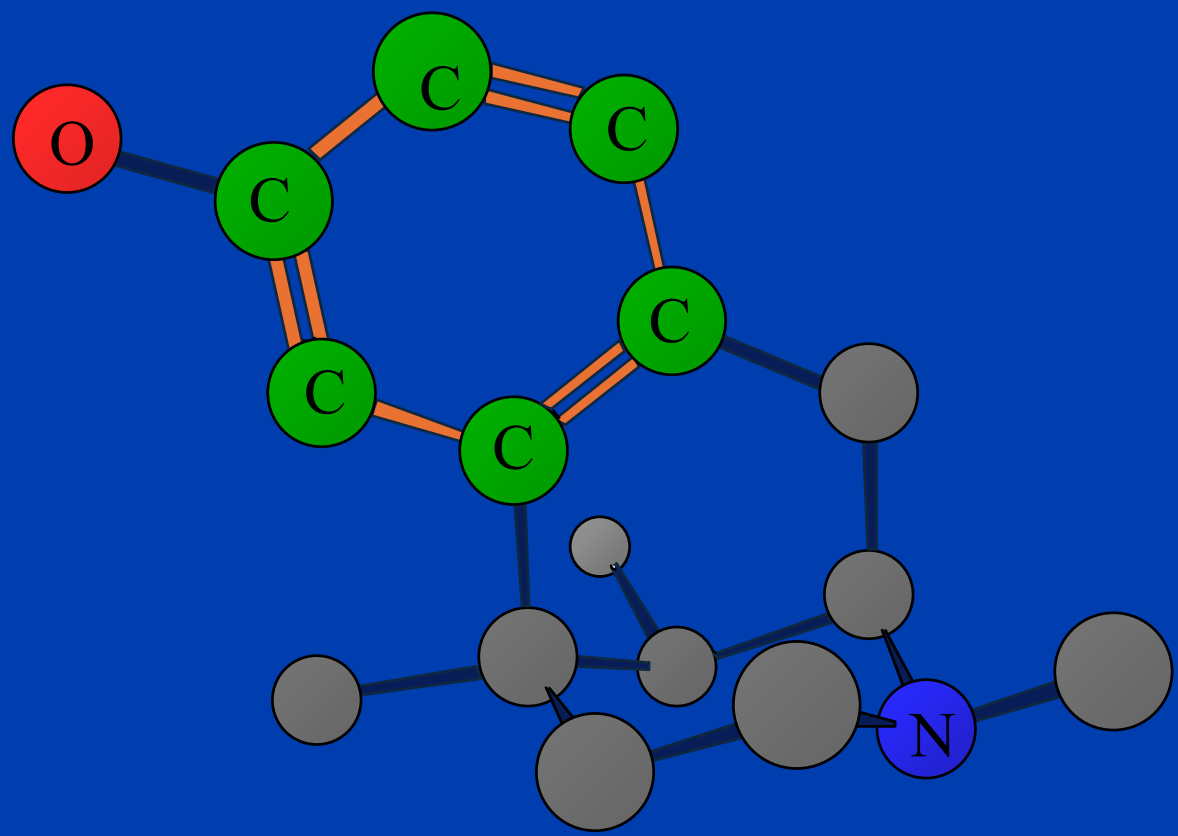
LEVORFANOL



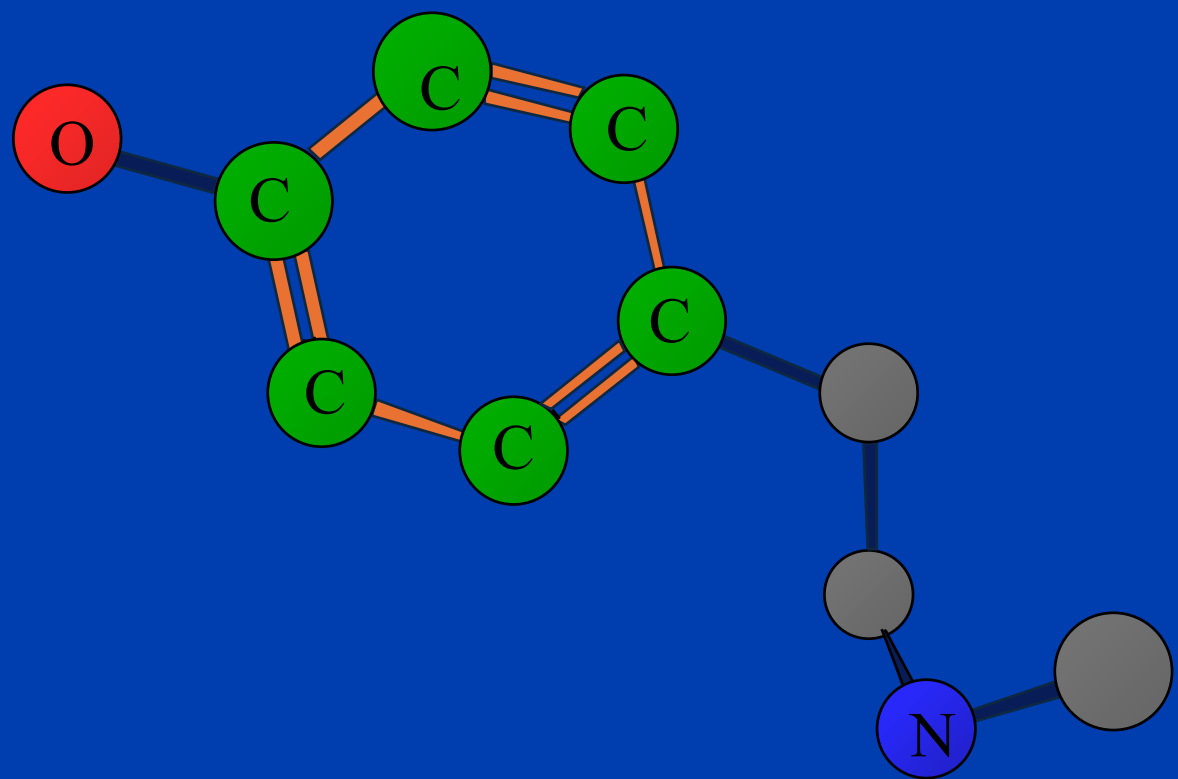
SIMPLIFICACIÓN



METAZOCINA



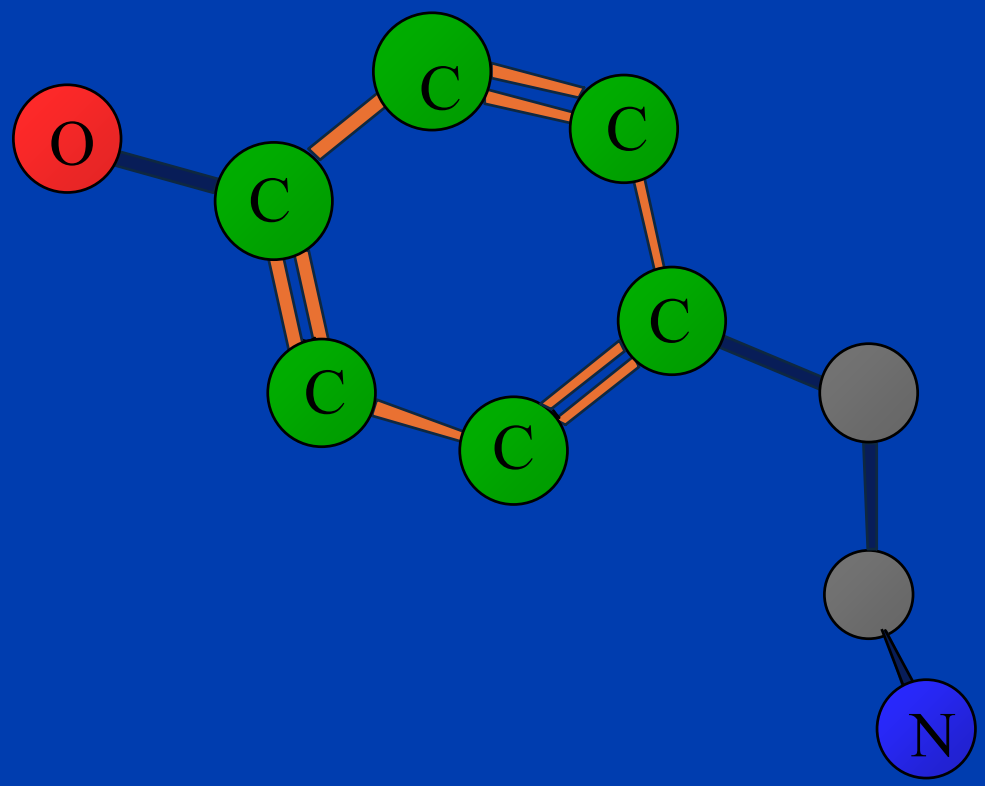
SIMPLIFICACIÓN



SOBRESIMPLIFICACIÓN



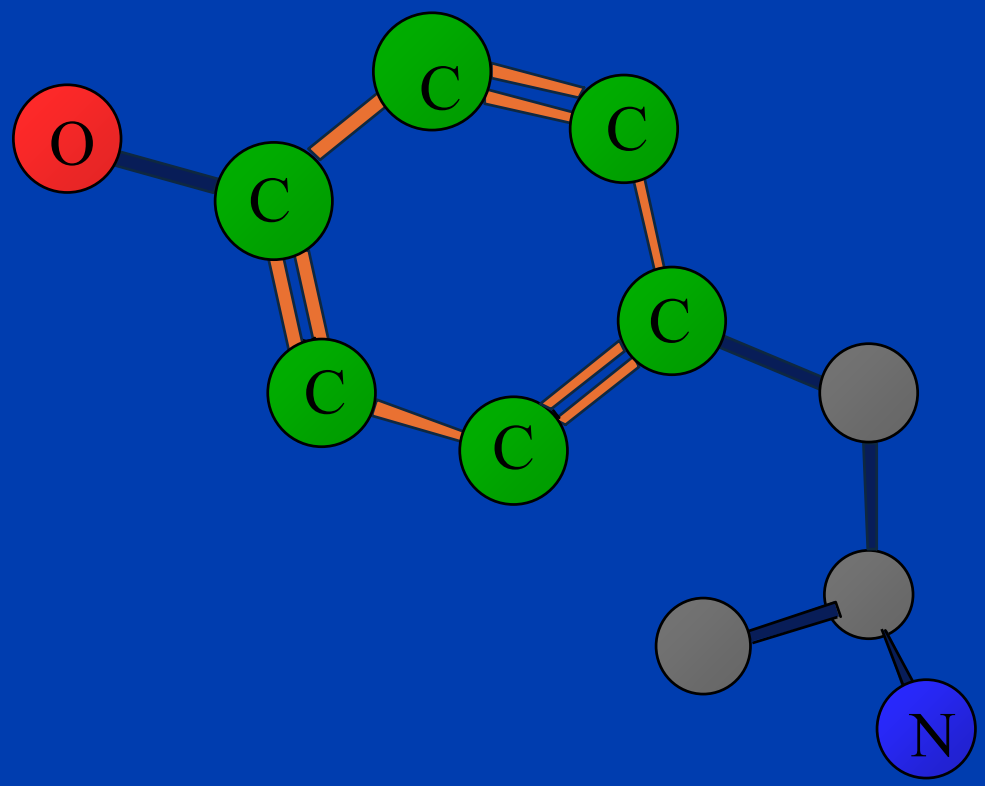
TIRAMINA



SOBRESIMPLIFICACIÓN



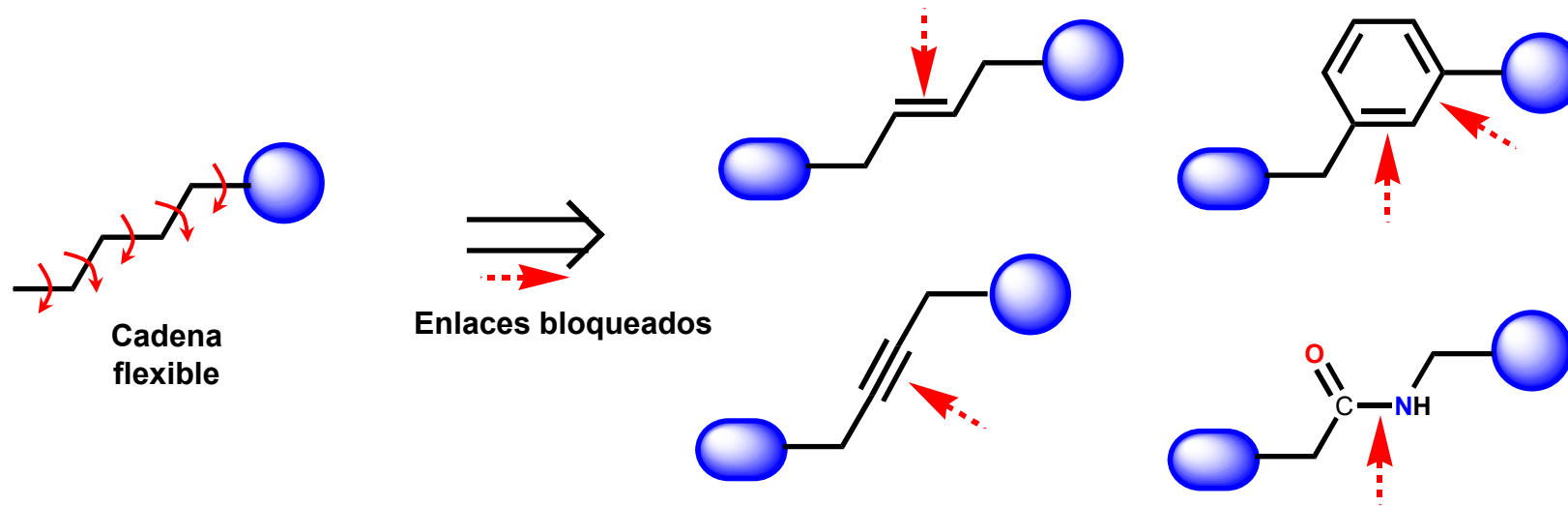
ANFETAMINA



SOBRESIMPLIFICACIÓN

Rigidificación

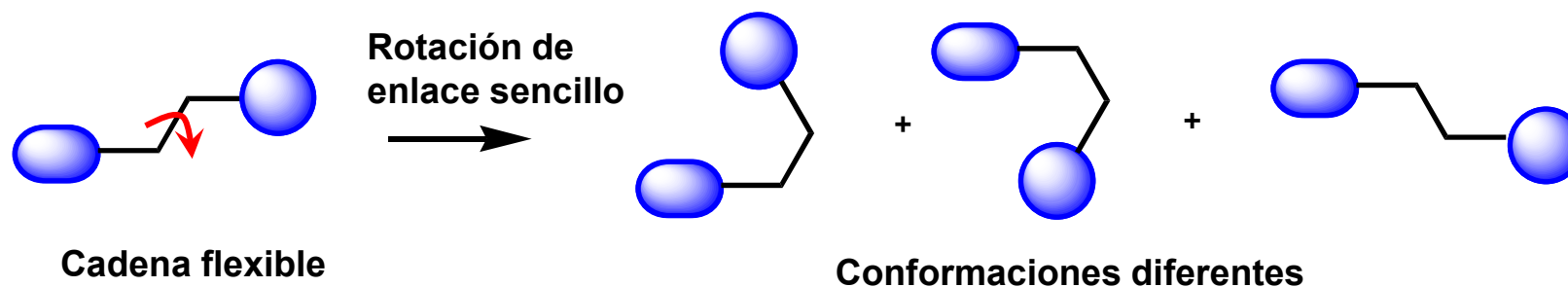
Métodos – Introducir grupos funcionales rígidos



Rigidificación

Nota

- **Compuestos líderes endógenos son a menudo simples y flexibles**
- **Se ajustan a diferentes blancos debido a diferentes conformaciones activas**
- **Originando efectos secundarios**



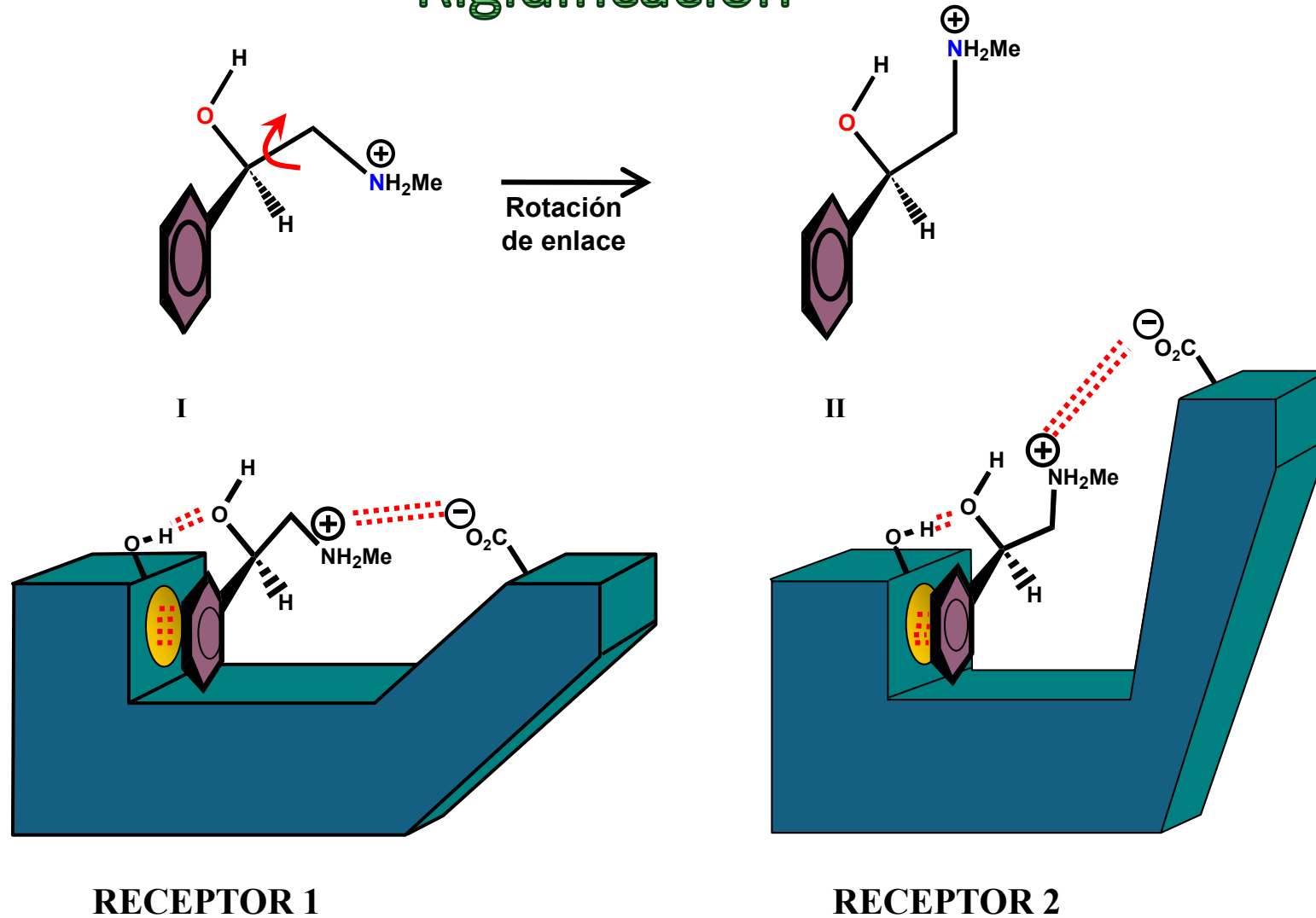
Estrategia

- **Rigidizar moléculas para limitar conformaciones – restricción conformacional**
- **Actividad aumentada – más chance de que la conformación activa deseada esté presente**
- **Aumenta la selectividad – menos chance de conformaciones activas indeseables**

Desventajas

La molécula es más compleja y puede ser más difícil de sintetizar

Rigidificación

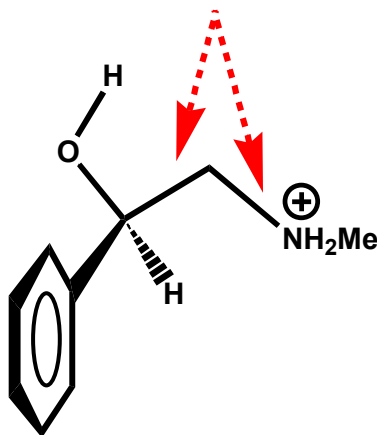


Rigidificación

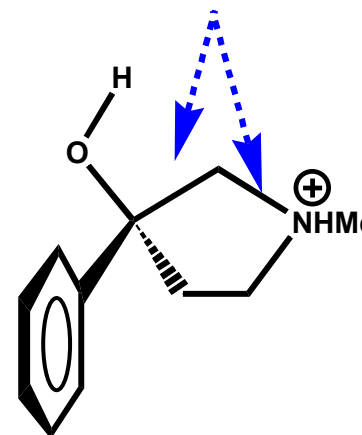
Métodos – Introducir anillos

- Los enlaces dentro de sistemas de anillos están bloqueados y no pueden rotar libremente
- Probar estructuras rígidas para ver cuáles han retenido conformaciones activas

enlaces rotables



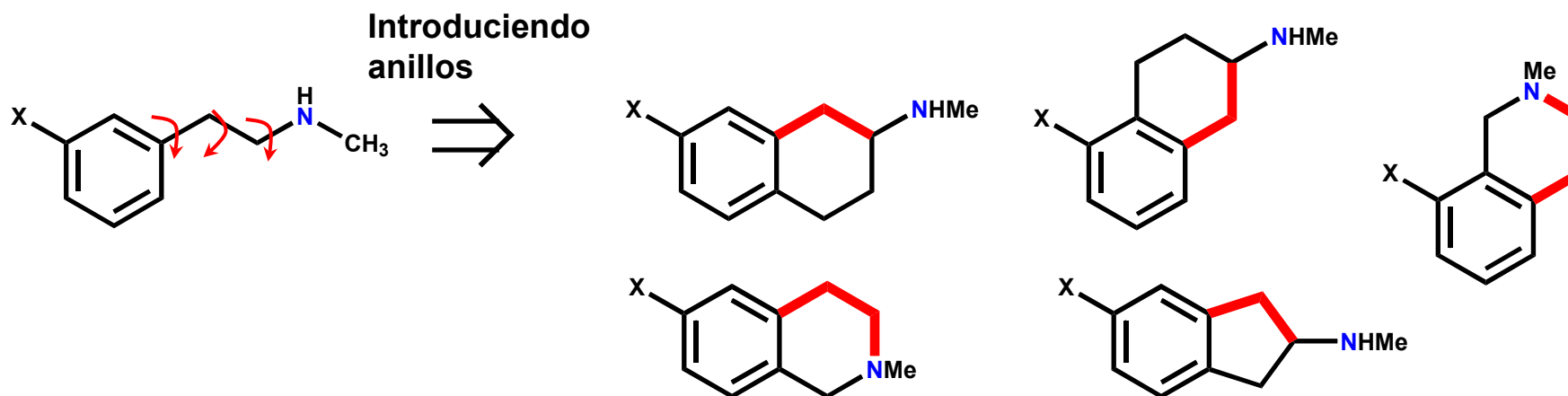
enlaces fijos



Rigidificación

Métodos – Introducir anillos

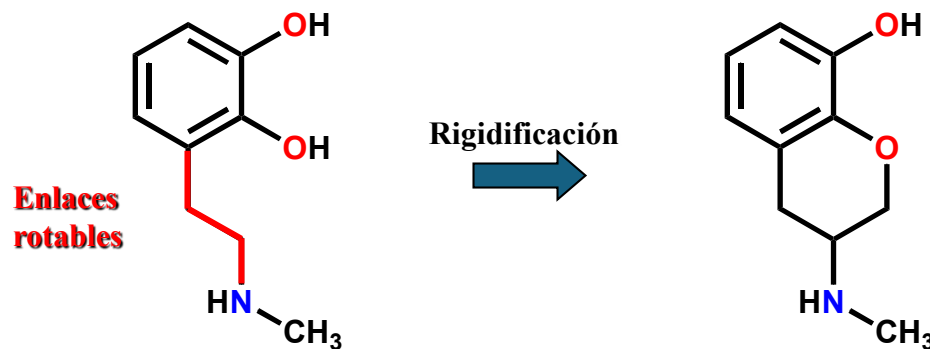
- Los enlaces dentro de sistemas de anillos están bloqueados y no pueden rotar libremente
- Probar estructuras rígidas para ver cuáles han retenido conformaciones activas

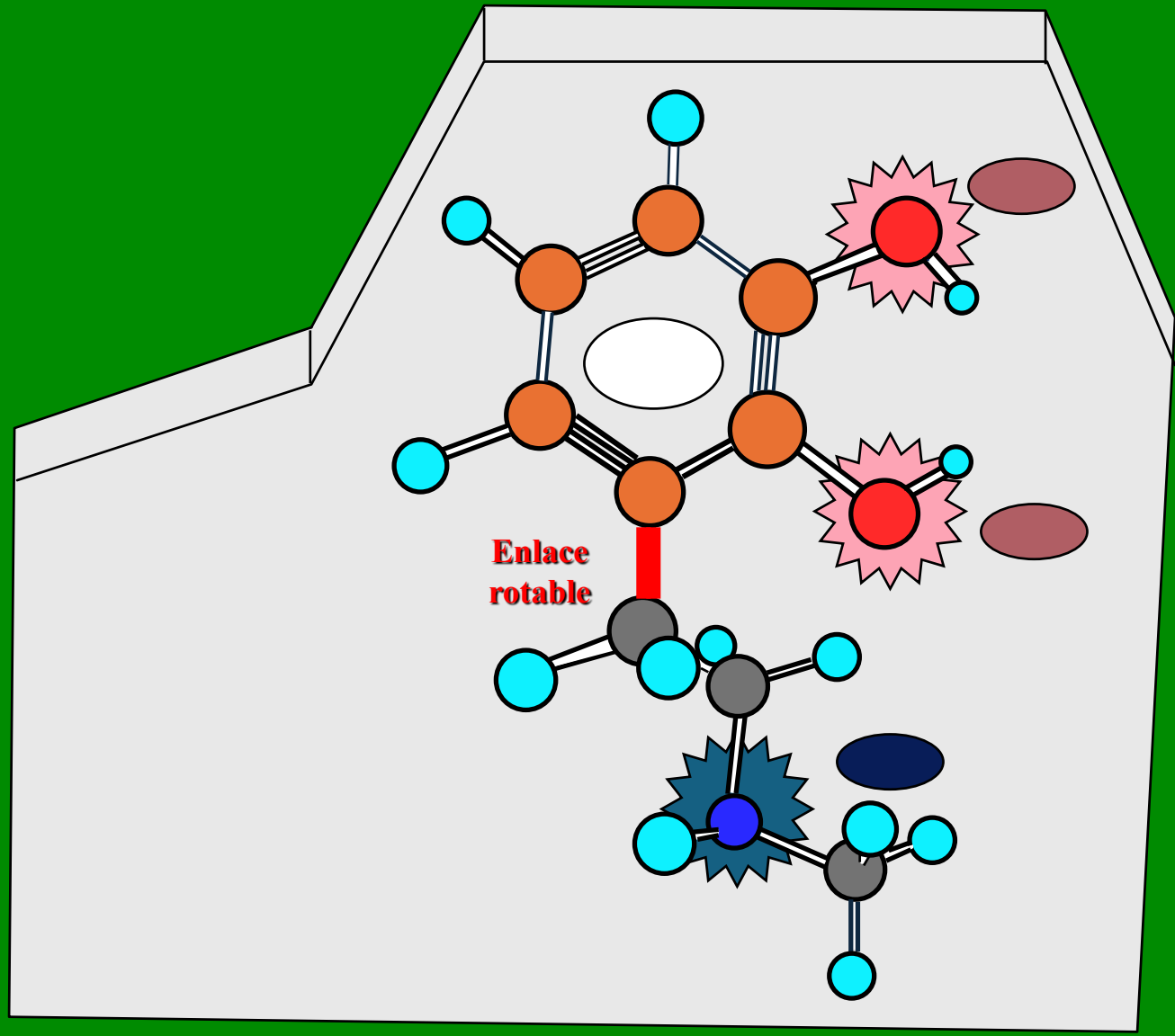


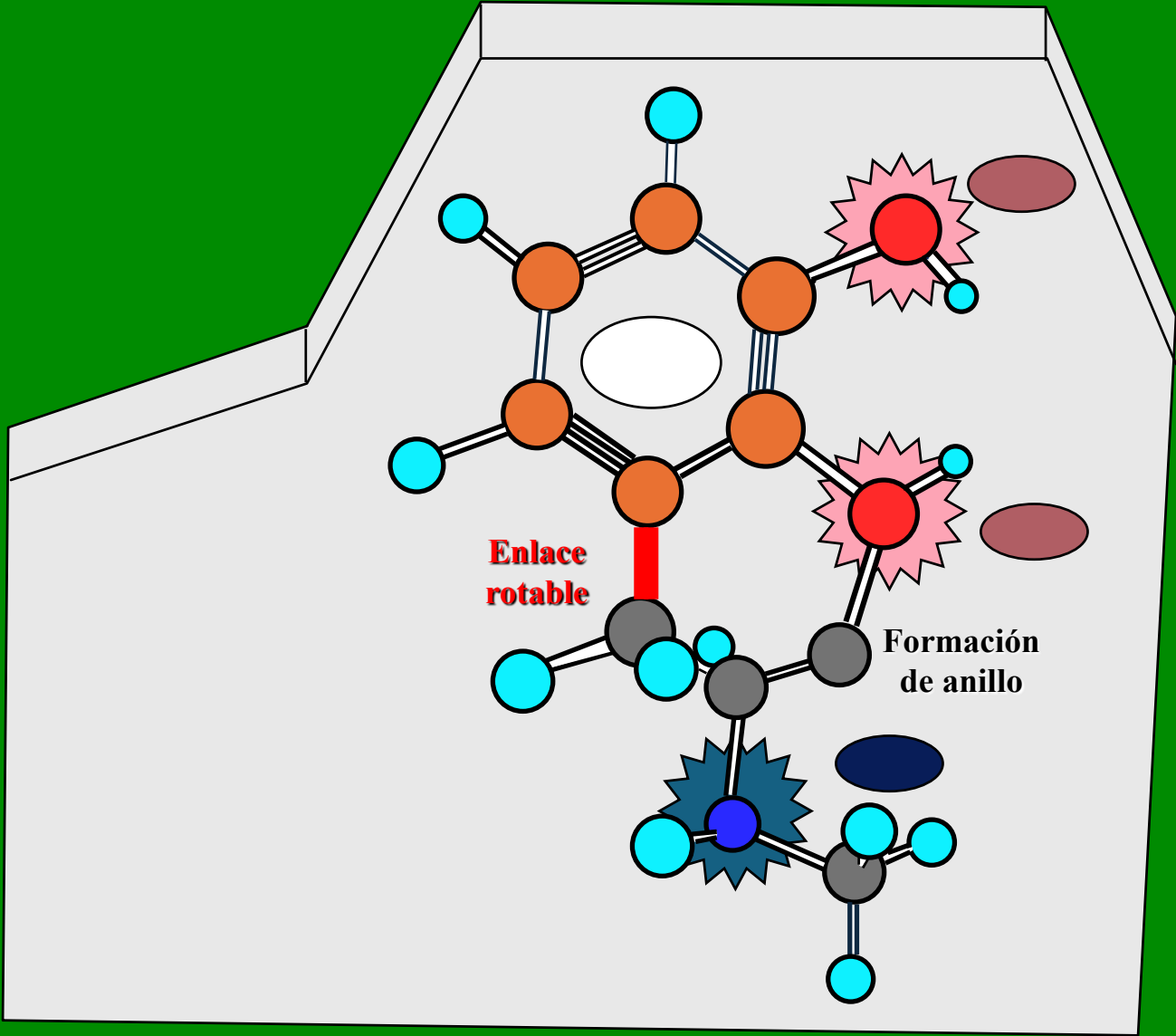
Rigidificación

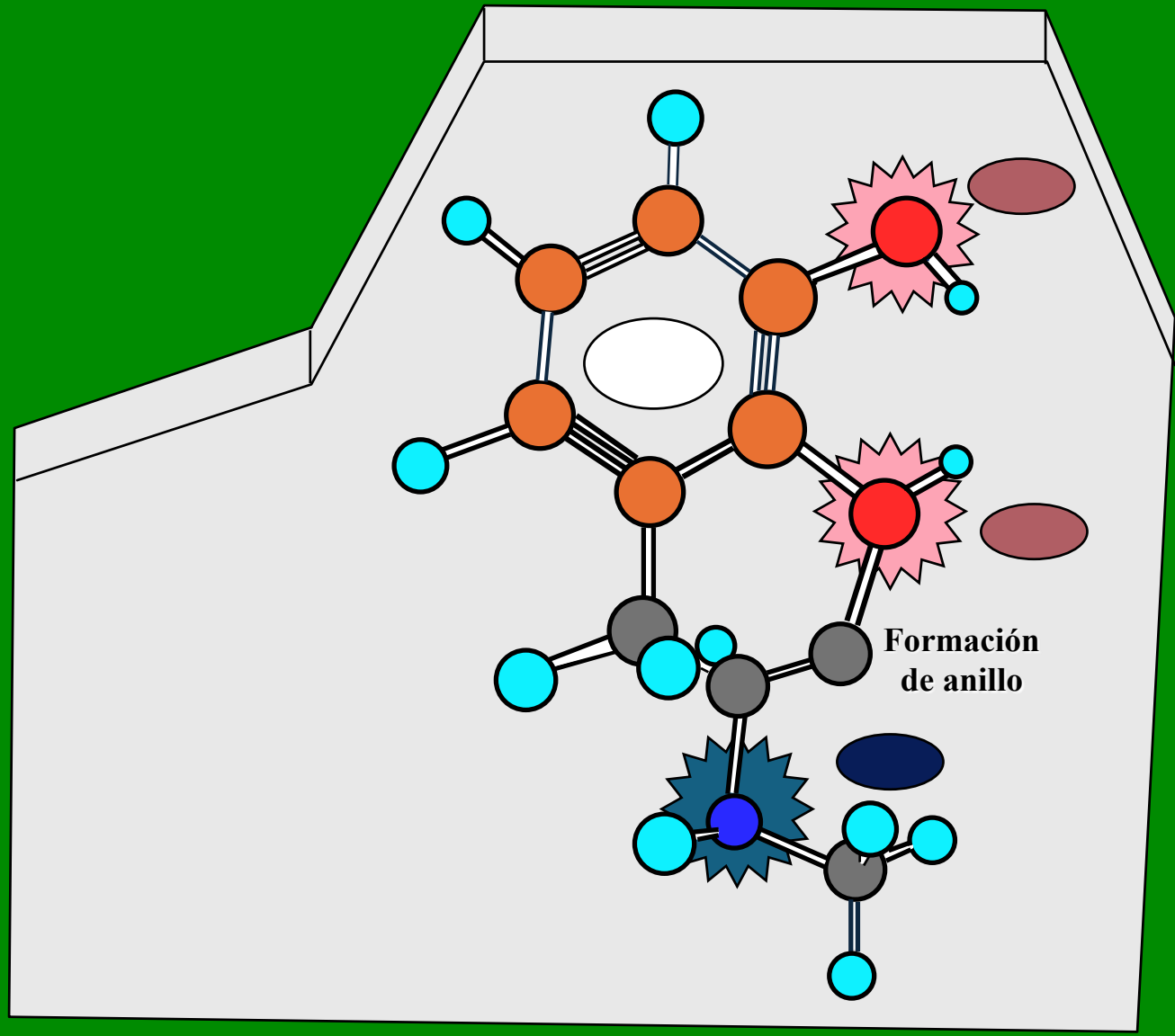
Métodos – Introducir anillos

- Los enlaces dentro de sistemas de anillos están bloqueados y no pueden rotar libremente
- Probar estructuras rígidas para ver cuáles han retenido conformaciones activas





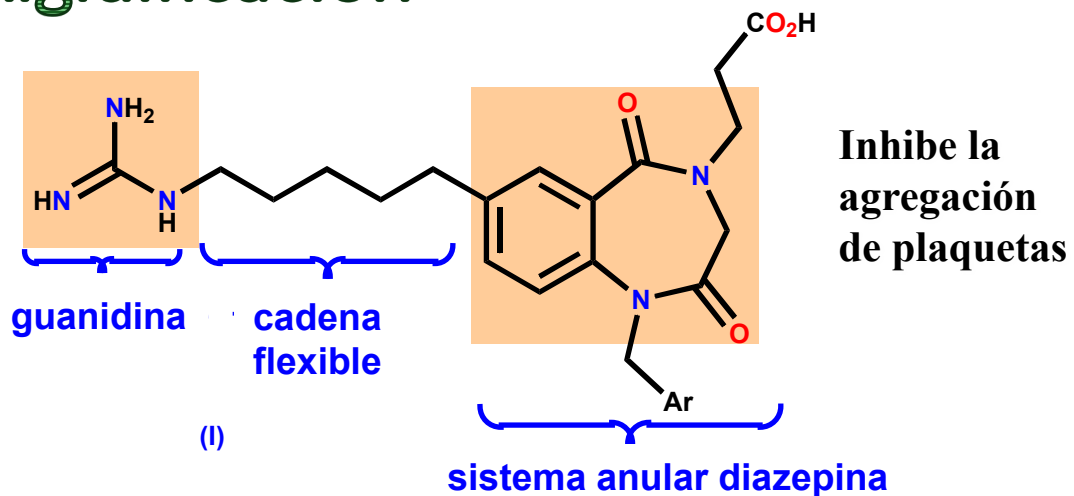




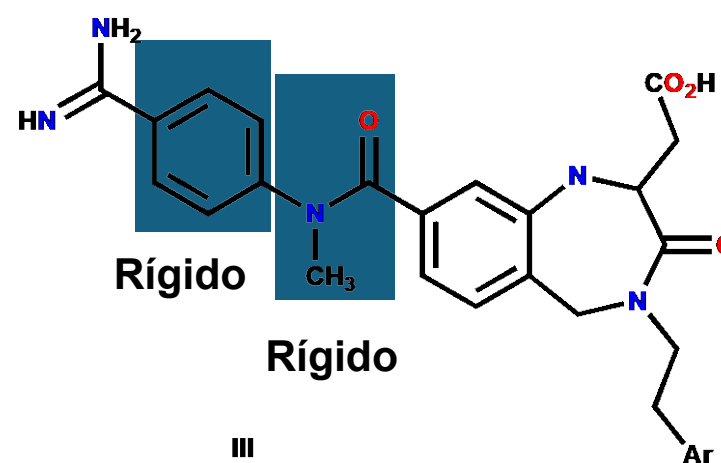
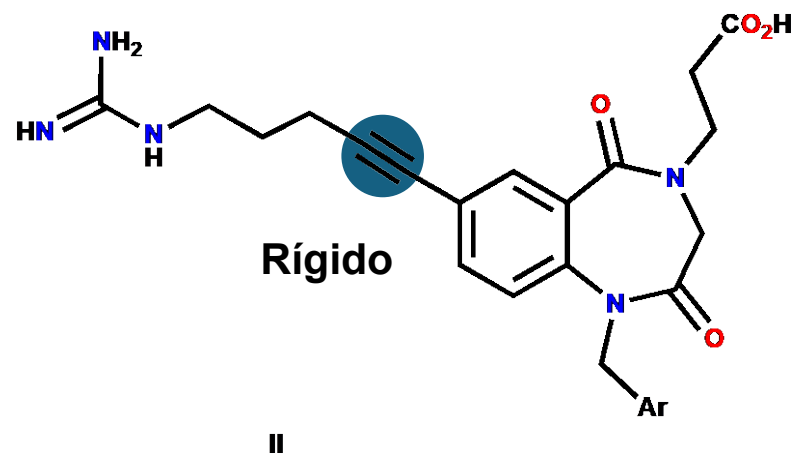
Rigidificación

Ejemplos

■ Grupos enlazantes importantes

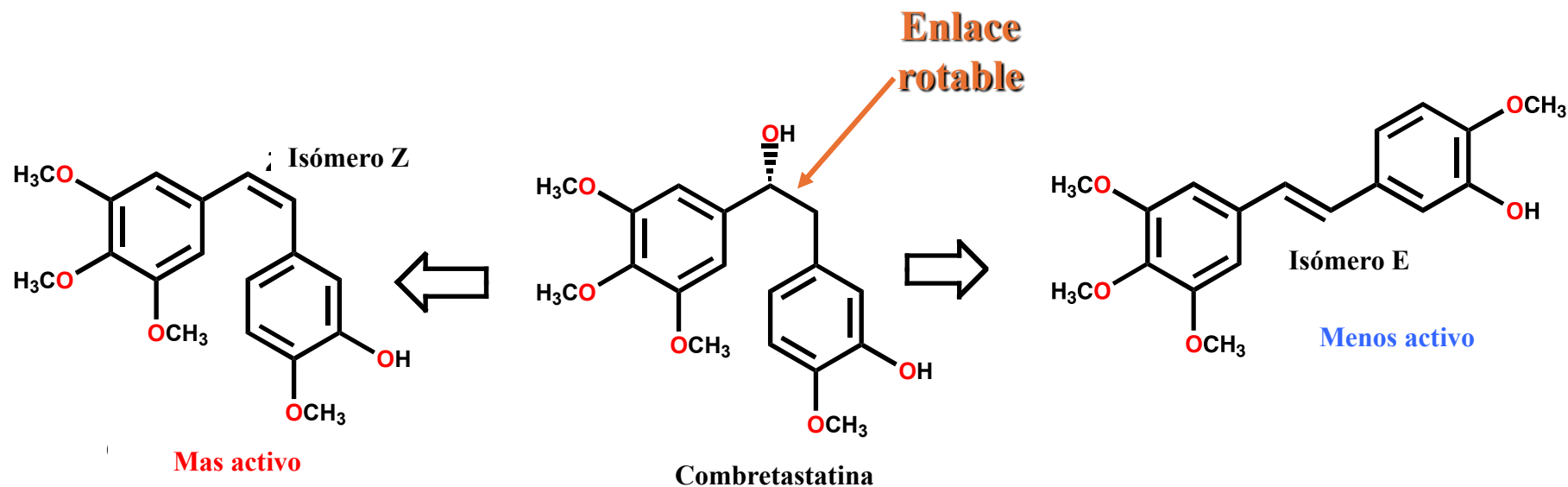


Análogos



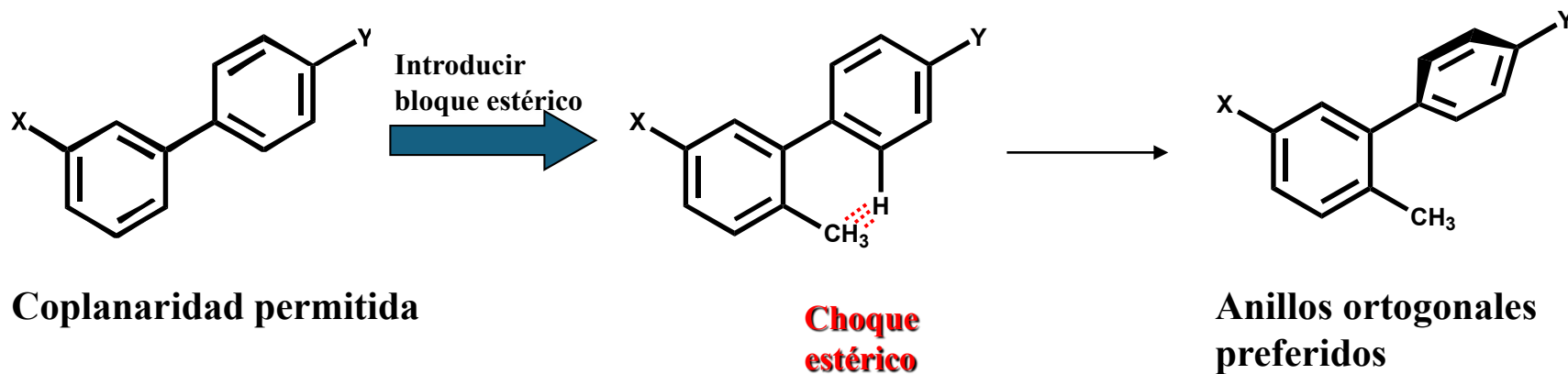
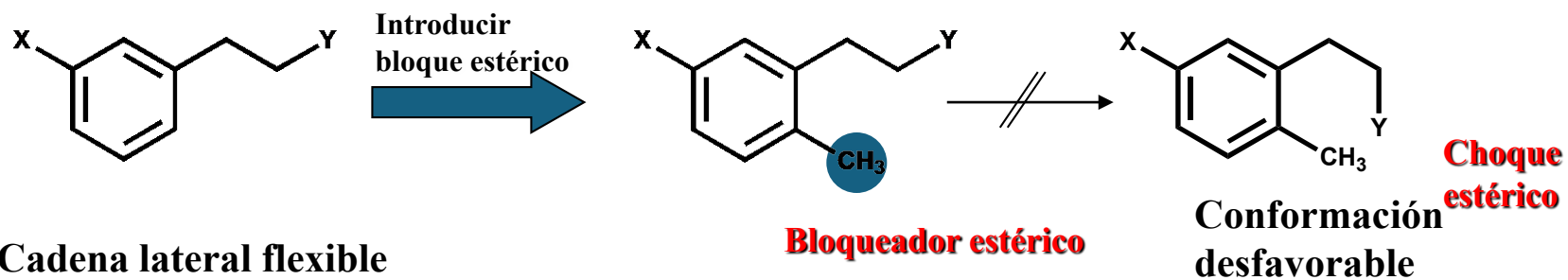
Rigidificación

Ejemplos – Combretastatina (agente anticancerígeno)



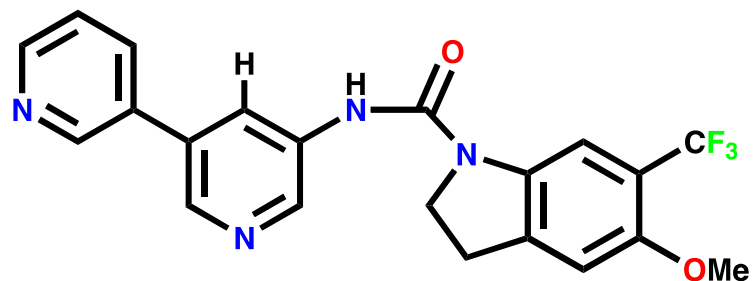
Rigidificación

Métodos – Bloqueadores estéricos



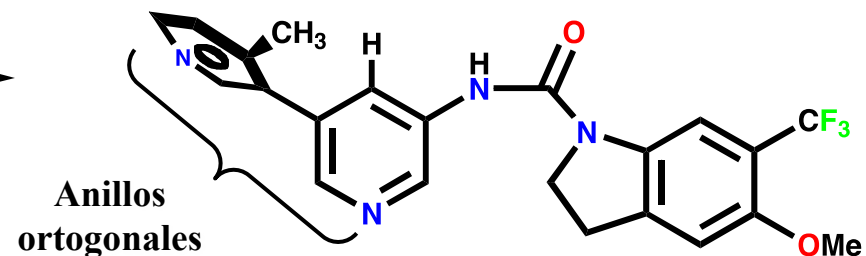
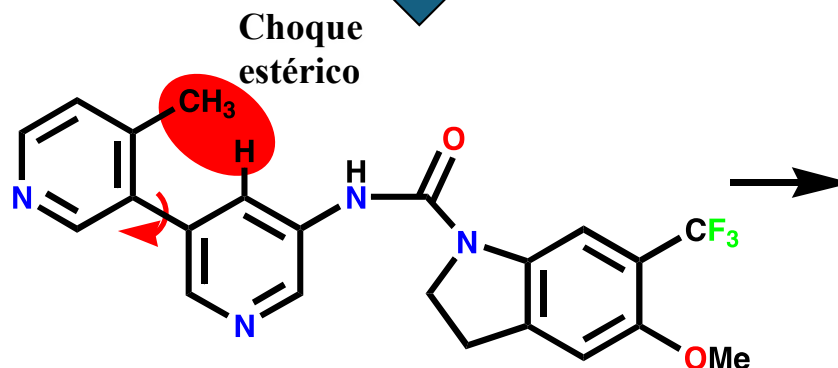
Métodos – Bloqueadores estéricos

Rigidificación



Antagonista
de serotonina

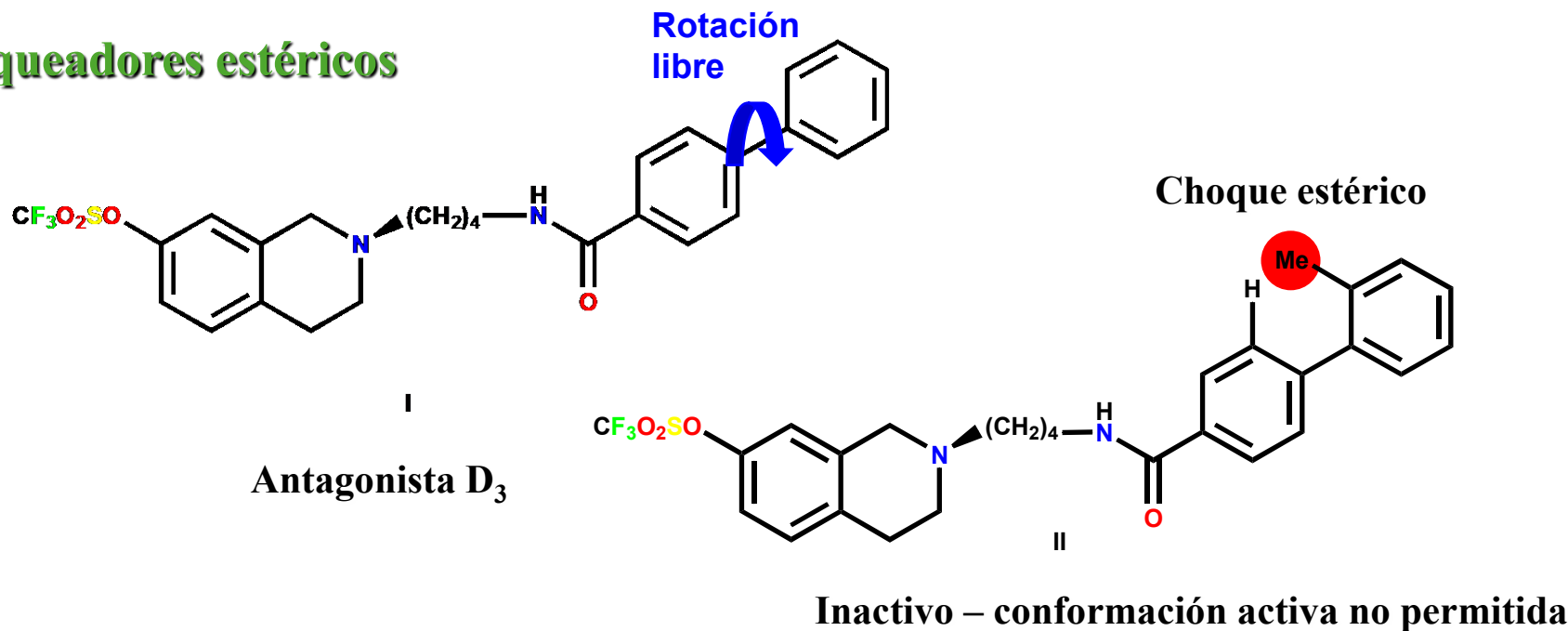
Introducción
de grupo metilo



Aumento en la actividad
Conformación activa retenida

Rigidificación

Métodos – Bloqueadores estéricos



Nota

El bloqueo estérico puede impedir una conformación activa en vez de favorecerla



Diseño de fármacos basado en la estructura

Estrategia

Realizar el diseño del fármaco basado en las interacciones entre el compuesto líder y el sitio de unión del blanco

Procedimiento

- Cristalizar la proteína blanco con un ligando unido
- Obtener la estructura por cristalografía de rayos X
- Cargar a una computadora para estudios de modelado molecular
- Identificar el sitio de unión
- Identificar las interacciones de enlace entre el ligando y el blanco
- Identificar regiones vacantes para interacciones enlazantes adicionales
- Remover el ligando del sitio de unión *in silico*
- ‘Acoplar’ análogos en el sitio de unión *in silico* para probar la capacidad de unión
- Identificar los análogos más prometedores
- Sintetizarlos y ensayarlos para actividad
- Cristalizar un análogo prometedor con la proteína blanco y repetir el proceso



Diseño de Fármacos *de Novo*

El diseño de nuevos agentes basado en un conocimiento del sitio de unión del blanco

Procedimiento

- **Cristalizar la proteína blanco con un ligando unido**
- **Obtener la estructura por cristalografía de rayos X**
- **Pasar a una computadora para estudios de modelado molecular**
- **Identificar el sitio de unión**
- **Remover el ligando *in silico***
- **Identificar regiones enlazantes potencial en el sitio de unión**
- **Diseñar un compuesto líder para que interaccione con el sitio de unión**
- **Sintetizar el compuesto líder y probarlo para actividad**
- **Cristalizar el compuesto líder con la proteína blanco e identificar las interacciones enlazantes reales**
- **Optimizar por diseño basado en la estructura**