

HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA (Q.S.A.R.)

CURSO DE PROFUNDIZACIÓN PEDECIBA-QUÍMICA

**NOVIEMBRE-
DICIEMBRE 2022**

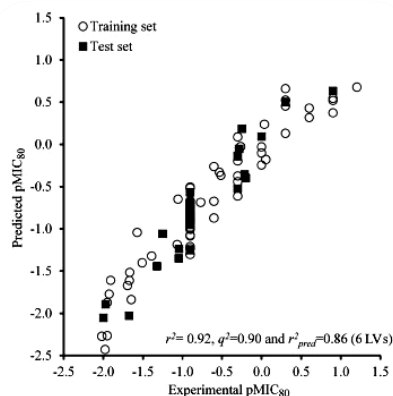
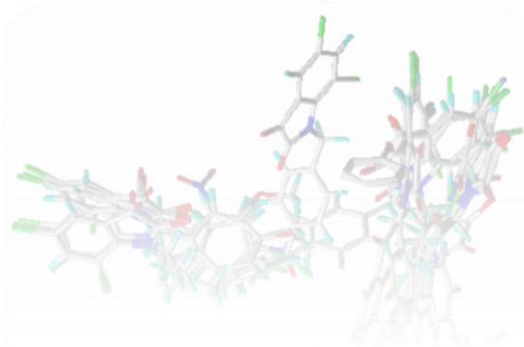
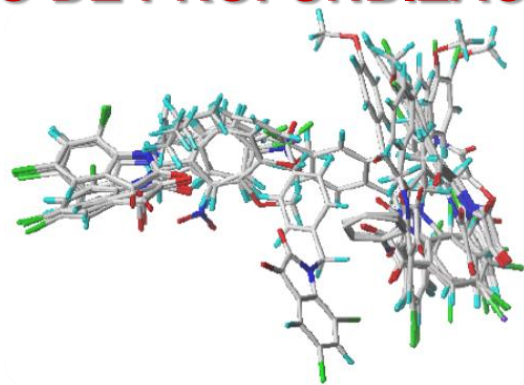


Figure 3. Predicted vs. Experimental values of pMIC₈₀ according to the best descriptor-based QSAR model.



**Dr. Hugo Cerecetto
Dr. Marcos Couto**

HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA (Q.S.A.R.)

PROGRAMA

1. HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS. Generalidades.

1.1. Propiedades tipo-fármaco.

1.2. Estrategias para integrar propiedades tipo-fármaco en el proceso de descubrimiento de agentes bioactivos.

1.3. Optimización química del líder: i) ¿Cómo mejorar la biodisponibilidad oral? ii) ¿Cómo controlar la estabilidad metabólica? iii) ¿Cómo controlar la estabilidad plasmática? iv) ¿Cómo mejorar la penetración de la barrera hematoencefálica? v) ¿Cómo evitar la inhibición/inducción de las CYPs? vi) ¿Cómo evitar la interacción con hERG? vii) ¿Cómo prevenir la toxicidad?

2. DISEÑO DE SERIES.

2.1. Métodos de optimización directa.

2.2. Métodos de exploración completa del campo estructural.

3. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA.

Antecedentes S.A.R. y Q.S.A.R. Trabajos de Ferguson, Hansch y Kubinyi.

3.1. Parámetros Biológicos. Respuesta biológica a dosis fija y a dosis variable.

3.2. Descriptores Físicoquímicos.

3.2.1. Descriptores hidrofóbicos. Coeficiente de reparto, constante de Hansch (π).

Determinación experimental y teórica de la hidrofobicidad.

HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA (Q.S.A.R.)

PROGRAMA

3. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA.

3.2.2. Descriptores electrónicos. Constantes de Hammett (σ), constantes de Taft (σ^* , σ^0), constantes de Charton, constantes de Swain-Lupton (F y R). Otros descriptores: momento dipolar, pKa, enlaces de hidrógeno, desplazamiento químico (RMN), frecuencias (IR).

3.2.3. Descriptores estéricos. Constante de Taft (E_s), refractividad molar (MR), parámetros STERIMOL.

3.2.4. Variables indicadoras.

3.2.5. Otras variables independientes. Constantes de equilibrio o cinéticas, energía de HOMO, energía de LUMO, dureza, índices de conectividad, peso molecular, área, propiedades de la superficie molecular, log D.

3.3. Parámetros Estadísticos. Parámetros en las ecuaciones de regresión: coeficiente de correlación, coeficientes de las variables, desviación estandar, errores estándar de los coeficientes, valores F.

3.4. Modelos Q.S.A.R. en Uso. 3.4.1 Aproximación extratermodinámica. 3.4.2

Aproximación *de novo*. 3.4.3 Elección de la mejor ecuación de correlación. 3.4.4

Q.S.A.R. tridimensional: análisis comparativo de campos moleculares.

3.5. Otras Correlaciones. Relaciones estructura química-biodisponibilidad, estructura química-toxicidad.

4. EJEMPLOS Y EJERCICIOS.

HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA (Q.S.A.R.)

BIBLIOGRAFÍA

- 1) INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS Q.S.A.R., V. J. Martínez Merino, Publicación de la *Nafarroako Unibertsitate Publikoa*, **1991**.
- 2) DISEÑO DE MEDICAMENTOS, Publicación de la *Real Academia de Farmacia (España)*, Coordinador: A. Mosqueira Toribio, Farmaindustria, **1994**.
- 3) EXPLORING QSAR. FUNDAMENTALS AND APPLICATIONS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, C. Hansch, A. Leo, Ed. American Chemical Society, Washington, **1995**.
- 4) QUÍMICA MEDICINAL, AS BASES MOLECULARES DA AÇÃO DOS FÁRMACOS, E. J. Barreriro, C. A. Manssour Fraga, Artmed Ed., **2001**.
- 5) DRUG-LIKE PROPERTIES: CONCEPTS, STRUCTURE DESIGN AND METHODS FROM ADME TO TOXICITY OPTIMIZATION, E. H. Kerns, L. Di, Academic Press, New York, **2008**.
- 6) LEAD OPTIMIZATION FOR MEDICINAL CHEMISTS: PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF FUNCTIONAL GROUPS AND ORGANIC COMPOUNDS, F. Zaragoza, John Wiley & Sons, **2012**.

Carga horaria: TEÓRICO, 22 HORAS, PRÁCTICO, 10 HORAS.

Créditos: CUATRO (4)

Evaluación: EXAMEN FINAL



Inicio > Cursos > Facultad de Ciencias > Cursos de posgrado > Cursos de posgrado 2022 > Herramientas para el diseño de compuestos bioactiv... > Opciones de matriculación

Navegación

- Inicio
- Página Principal
- > Páginas del sitio
- > Cursos
 - > Facultad de Ciencias
 - > Generación de ingreso 2022
 - > 22_2 Segundo semestre 2022
 - > 22_1 Primer semestre 2022
 - > 21_1 Primer semestre 2021
 - > 21_2 Segundo semestre 2021
 - > 20_2 Segundo semestre 2020
 - > 20_1 Primer semestre de 2020
 - > Cursos Anteriores (2019-2018-2017)
 - > Cursos de posgrado
 - > Cursos de posgrado 2022
 - Herramientas para el diseño de

Opciones de matriculación

Herramientas para el diseño de compuestos bioactivos y análisis cuantitativo de relación estructura química-biorespuesta (Q.S.A.R.)

Profesor: Cerecetto Hugo

Profesor: Couto Sire Marcos Mauricio

Los invitados no pueden entrar a este curso. Por favor acceda con sus datos.

Continuar

DEFINICIONES



AGENTE QUIMIOTERÁPICO:

***Especie Química Capaz de
Producir una Respuesta
Biológica que Promueva la Salud
Humana, Animal y Vegetal***

- ***Terapia***
- ***Prevención***
- ***Diagnóstico***



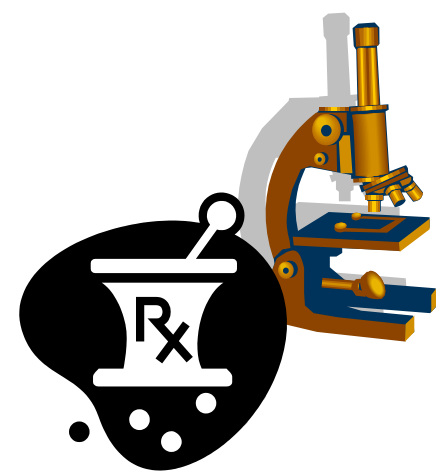
- ***Medicamentos***
- ***Agentes Fitosanitarios***



**PRODUCTO
BIOLÓGICAMENTE
ACTIVO**

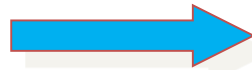


Pruebas *in vitro* o *in vivo* a corto plazo

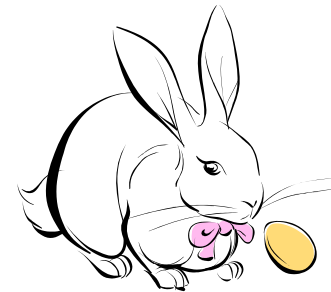


Estudios de toxicidad

FÁRMACO



Estudios *in vivo* a largo plazo



**Estudios de biodisponibilidad
efectos secundarios
estabilidad**

MEDICAMENTO



Uso en humanos



FÁRMACO O PRINCIPIO ACTIVO (API= active pharmaceutical ingredient):

Sustancia pura extraída de fuentes naturales o sintetizada en el laboratorio, dotada de una acción biológica que puede ser o no aprovechada con fines terapéuticos.

DROGA:

Materia prima de origen vegetal o animal que contiene uno o varios principios activos.

MEDICAMENTO:

Forma farmacéutica (comprimido, jarabe, inyectable) constituida por uno o más principios activos y generalmente por uno o varios excipientes, y que ha sido aprobada oficialmente para su comercialización.

**PRODUCCIÓN DE
COMPUESTOS
BIOLÓGICAMENTE
ACTIVOS**

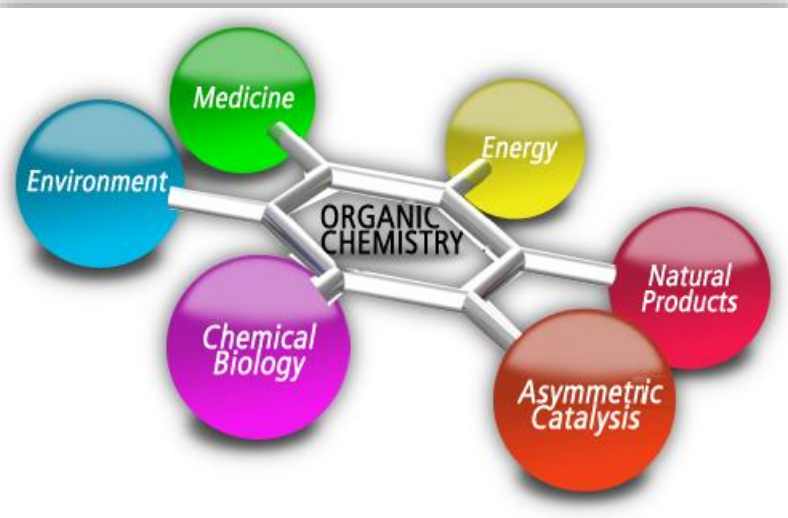
QUÍMICA ORGÁNICA

La Química Orgánica es una subdisciplina de la química que involucra el estudio de la estructura/propiedad y las reacciones de los compuestos orgánicos, o sea entidades que contienen átomos de carbono.

Otros átomos aparecen en los compuestos orgánicos.

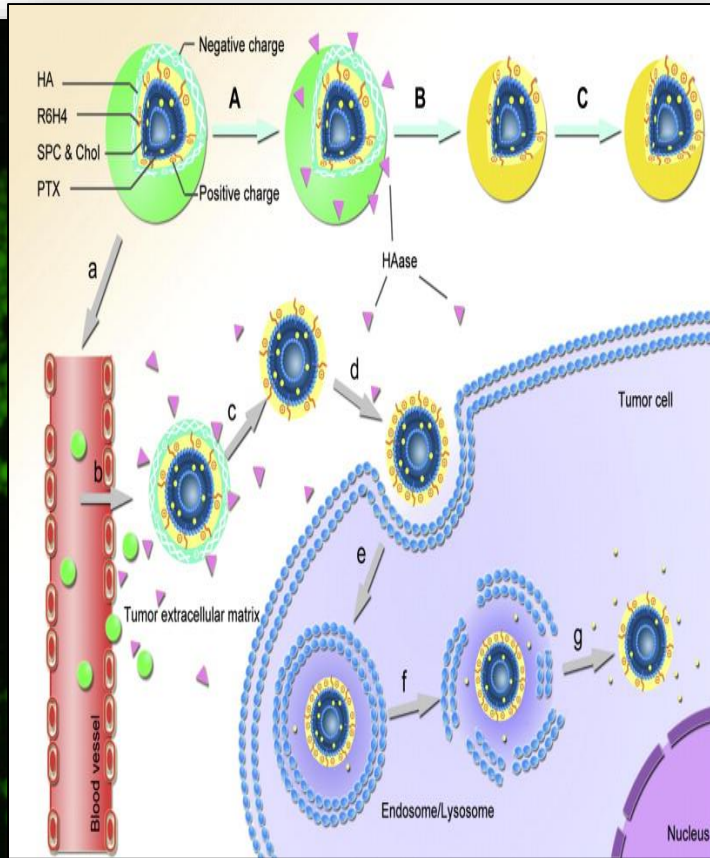
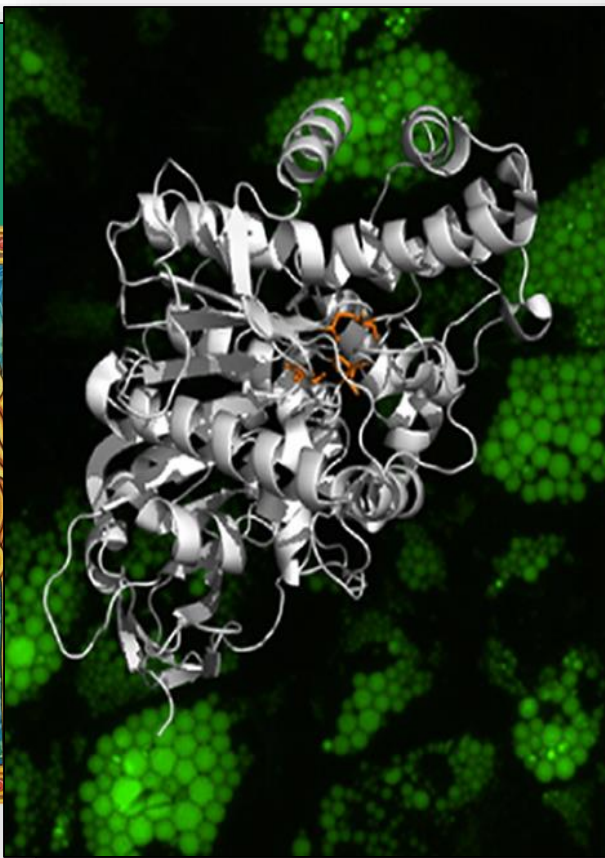
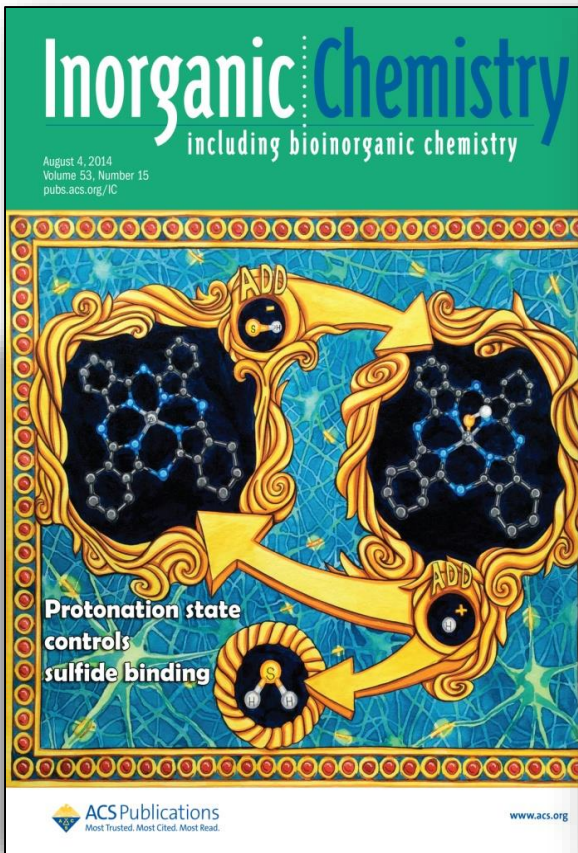
The image shows a periodic table of elements. The elements in the first two columns (groups 1 and 2) and the last six columns (groups 13-18) are highlighted in red. The element Carbon (C) is specifically highlighted in black. The lanthanide and actinide series are shown in a separate row below the main table.

1	H	2											13	B	14	C	15	N	16	O	17	F	18	He
2	Li	Be											13	Al	14	Si	15	P	16	S	17	Cl	18	Ar
3	Na	Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Ga	14	Ge	15	As	16	Se	17	Br	18	Kr
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	31	In	32	Sn	33	Sb	34	Te	35	I	36	Xe
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	49	Tl	50	Pb	51	Bi	52	Po	53	At	54	Rn
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	81	Tl	82	Pb	83	Bi	84	Po	85	At	86	Rn
Lan.	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu										



Esta disciplina se ha usado como herramienta de otras disciplinas, entre ellas **DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS**

Sin embargo, el **DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS** no es propiedad exclusiva de la Química Orgánica. Actualmente, otras disciplinas (Química Inorgánica, Biología, Biotecnología, Nanociencias, entre otras), juegan un papel relevante.



**QUÍMICA
INORGÁNICA**

**BIOQUÍMICA
Y BIOLOGÍA
MOLECULAR**

**FARMACODINAMIA
FARMACOCINÉTICA**

FARMACOGNOSIA

**PRODUCCIÓN DE
COMPUESTOS
BIOLÓGICAMENTE
ACTIVOS**

BIOTECNOLOGÍA

**FISICOQUÍMICA
Y QUÍMICA
TEÓRICA**

QUÍMICA ORGÁNICA

**ANALÍTICA Y
TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA**

MECANISMO DE ACCIÓN:

Proceso fisicoquímico mediante el cual un fármaco ejerce su acción terapéutica.

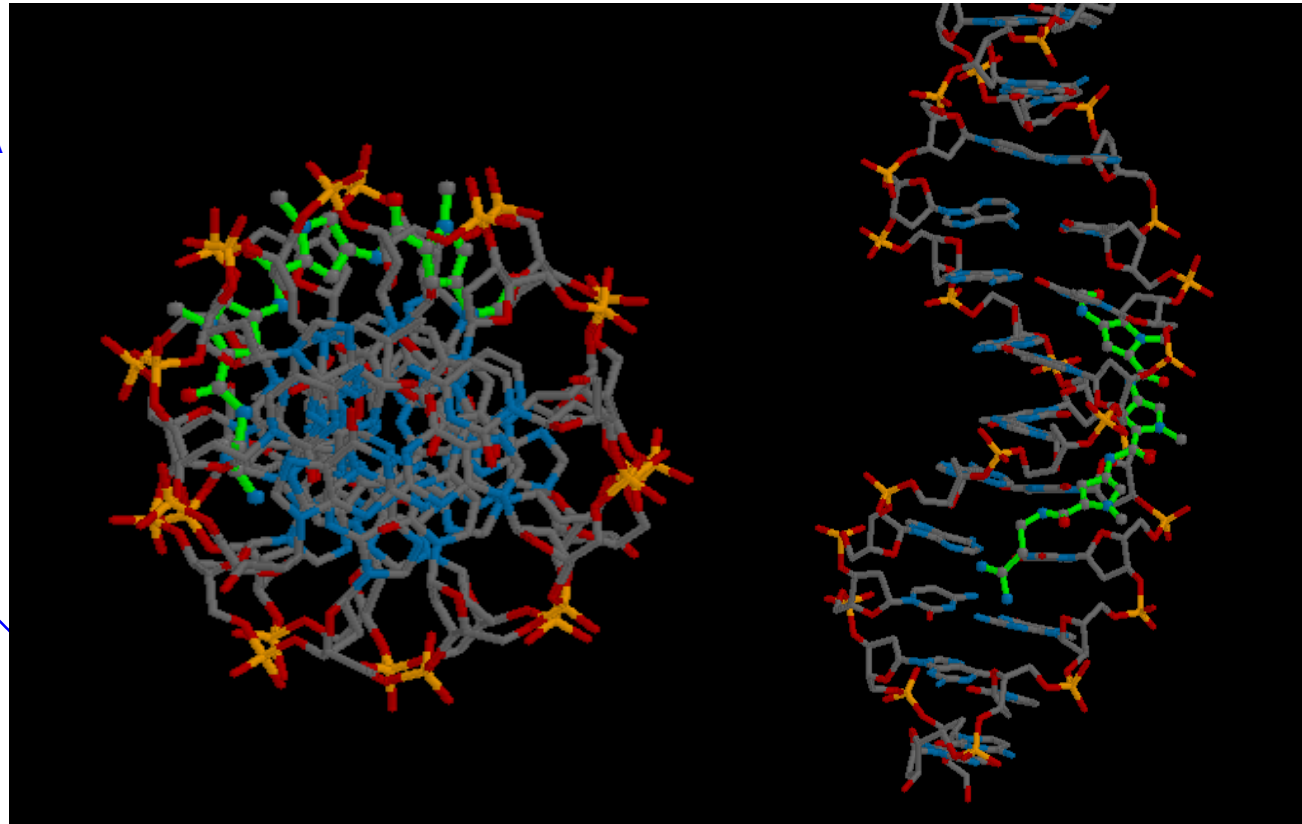
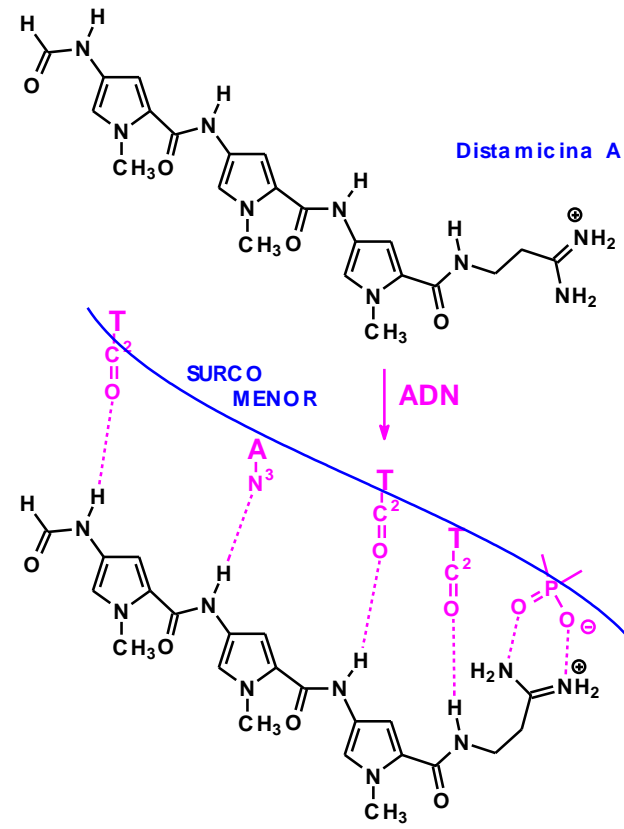
Por ejemplo (entre muchas otras):

Interacción con bio-receptores

Interacción con ADN

Mimetismo de bio-moléculas

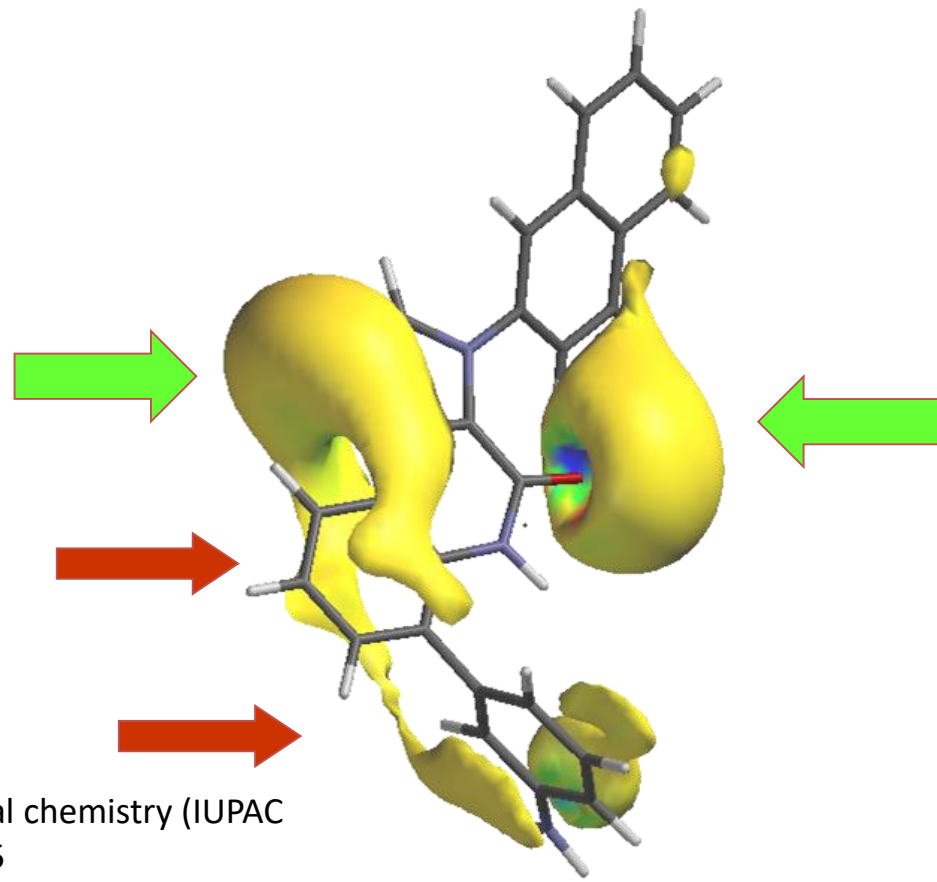
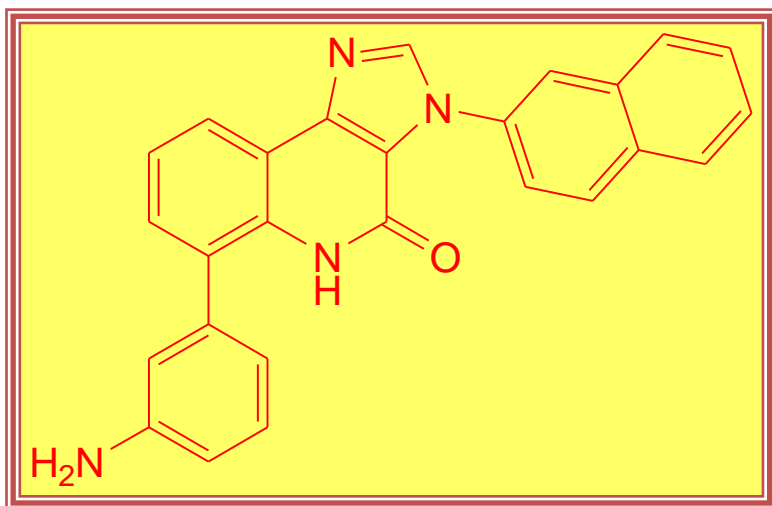
etc.



FARMACÓFORO:

Es el conjunto de características electrónicas y estéricas que caracterizan a uno o más grupos funcionales o subunidades estructurales, necesario para el efecto farmacológico deseado

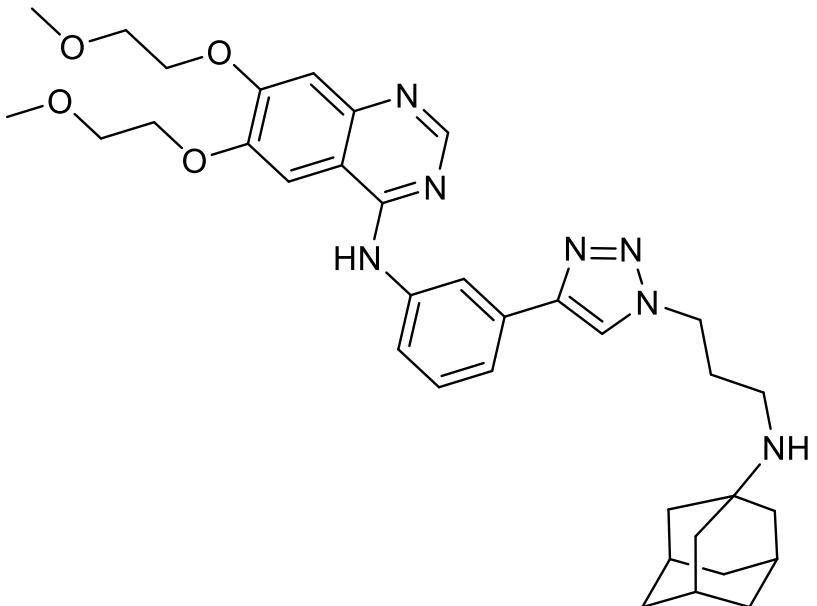
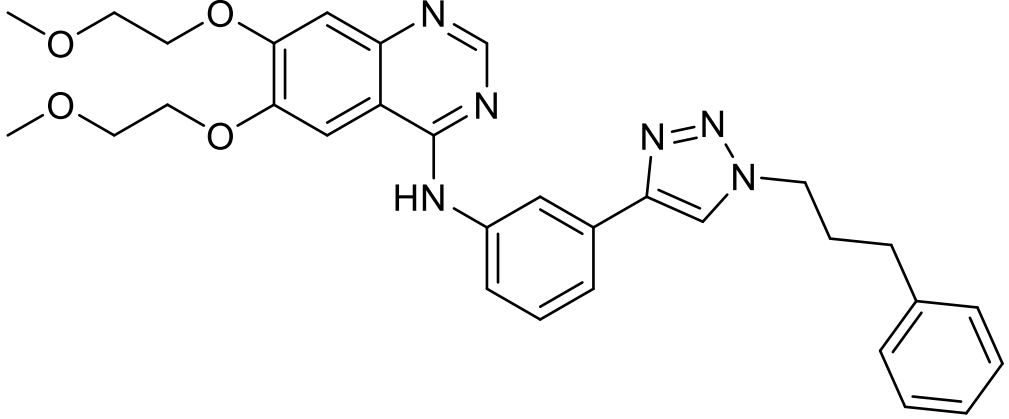
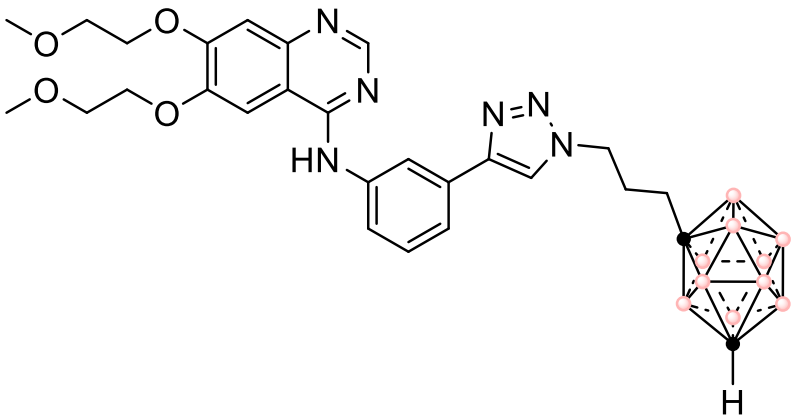
El farmacóforo no es una molécula real, sino que es un concepto abstracto que representa las diferentes capacidades de interacciones moleculares de un grupo de compuestos con el sitio de acción.



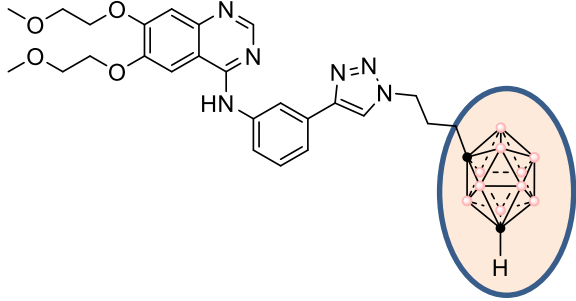
Ehrlich, P. (1909) Ueber den jetzigen Stand der
Chemotherapie. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 17–47

Wermuth, C.G. et al. (1998) Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC
Recommendations 1997). Annu. Rep. Med. Chem. 33, 385–395

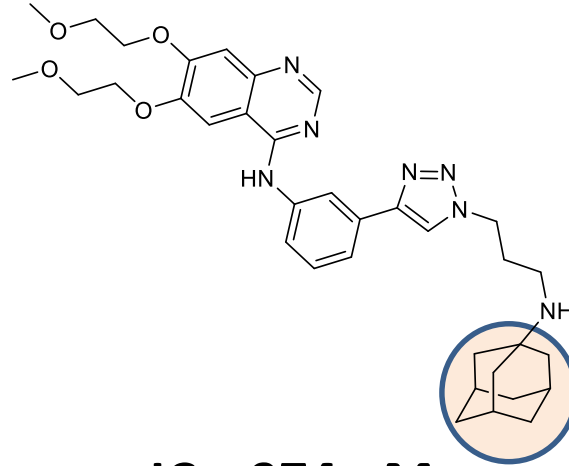
FARMACÓFORO:



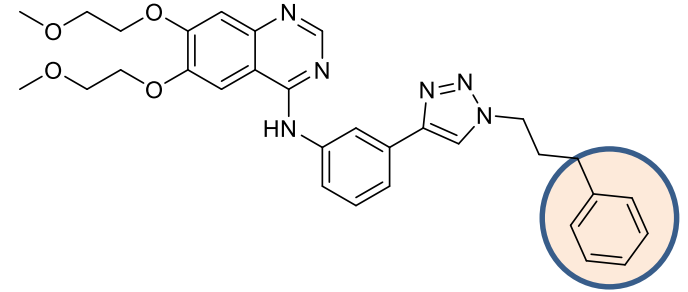
FARMACÓFORO:



IC₅₀ 2 nM

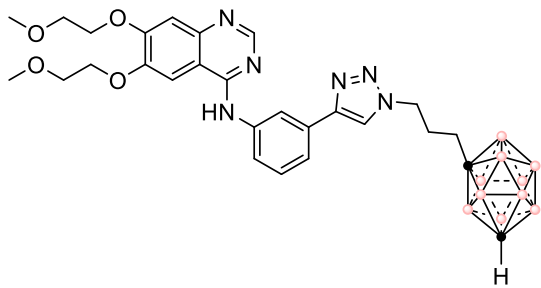


IC₅₀ 974 nM

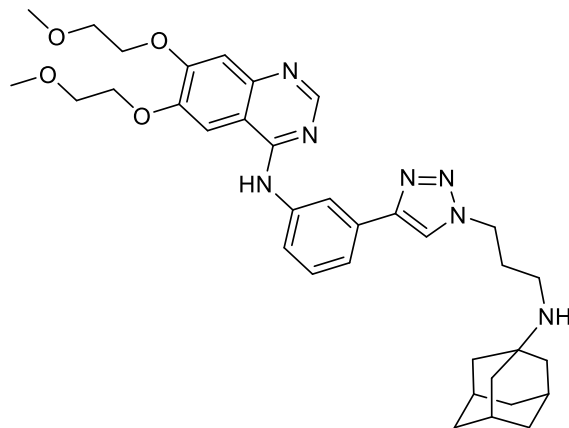
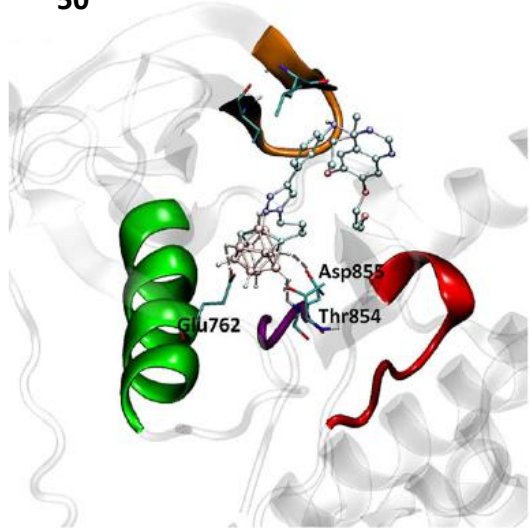


IC₅₀ 2340 nM

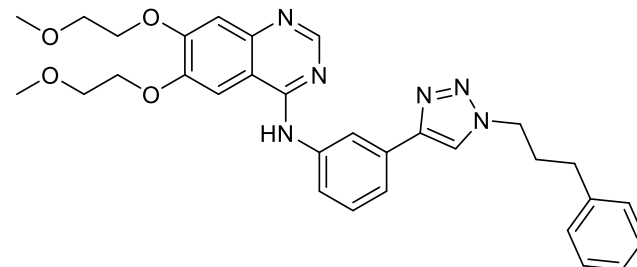
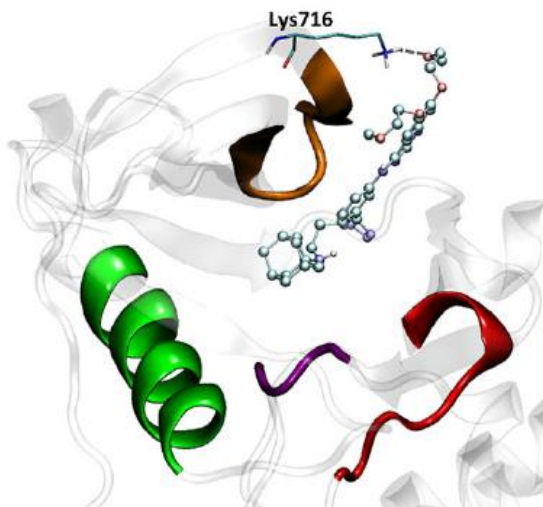
Actividad biológica
medida sobre EGFR



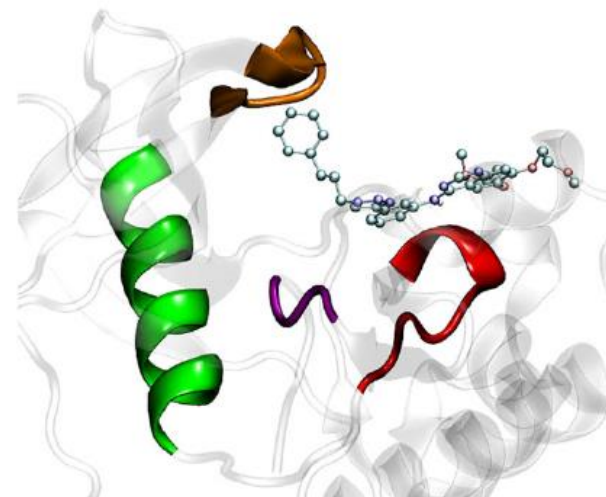
IC₅₀ 2 nM



IC₅₀ 974 nM



IC₅₀ 2340 nM

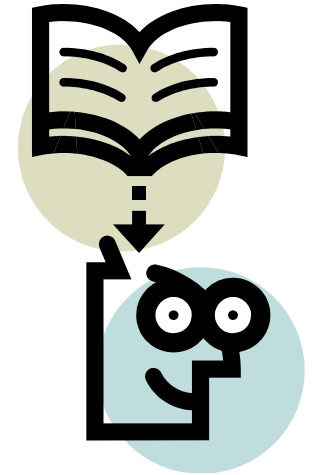


¿Por qué interesa estudiar el mecanismo de acción de un fármaco?

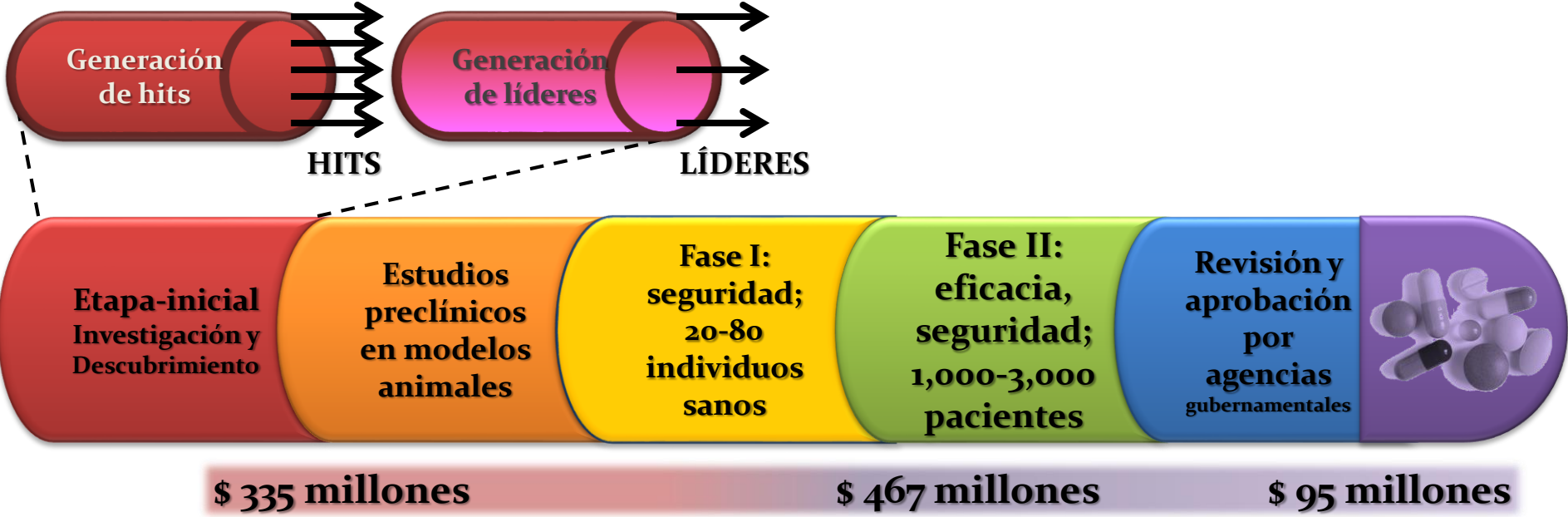
Si se conoce exactamente la forma por la que un compuesto ejerce su acción farmacológica es posible conseguir un diseño óptimo y racional de NUEVAS SERIES de compuestos

¿Por qué interesa conocer el Farmacóforo?

Por el mismo motivo



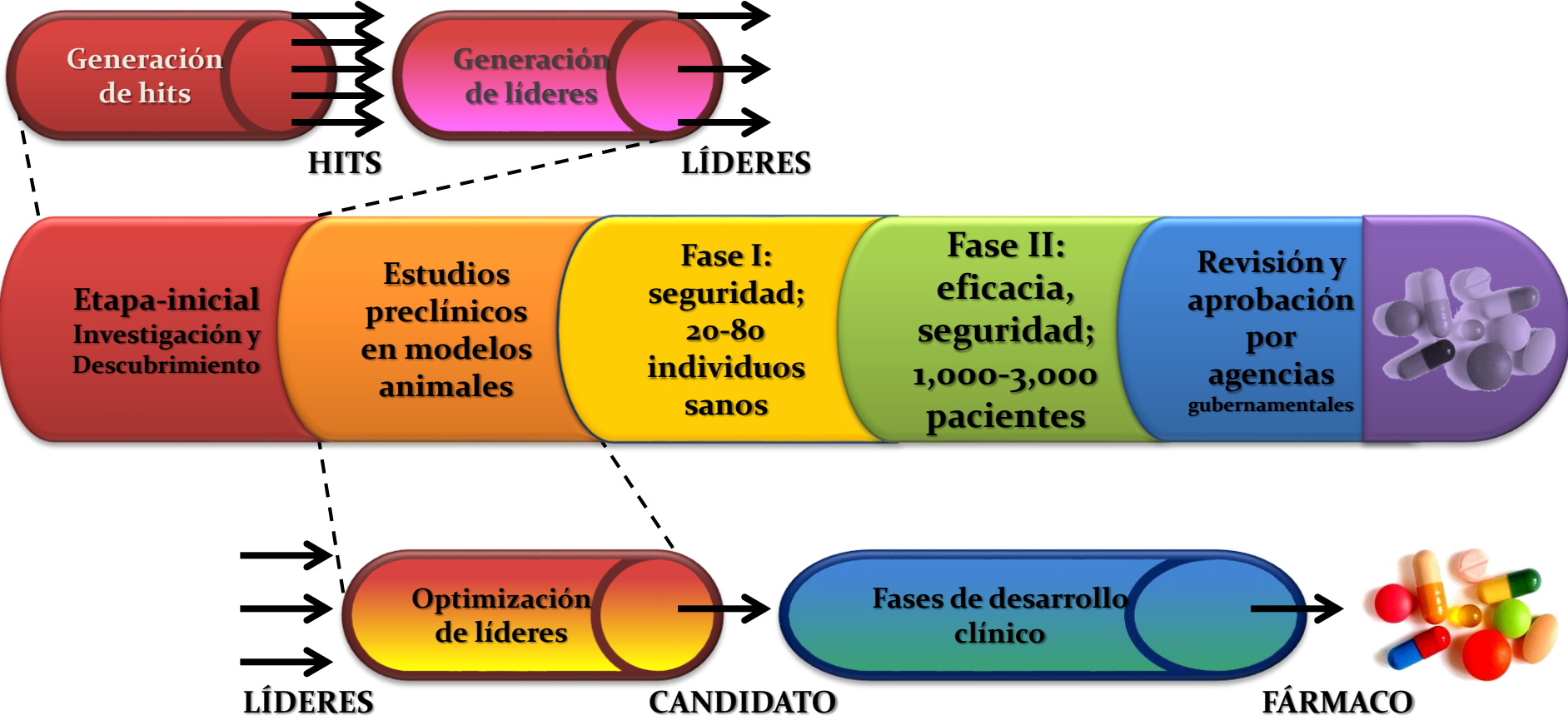
Flujograma del Descubrimiento de Fármacos



% de compuestos que avanzan cada etapa



Flujograma del Descubrimiento de Fármacos



Desarrollo de un nuevo Fármaco

Etapas-inicial Investigación y Descubrimiento

Se pueden identificar distintas sub-etapas:

- Preparación/detección de prototipos “Hits”
- Optimización de cabezas de serie “Líder/Lead”

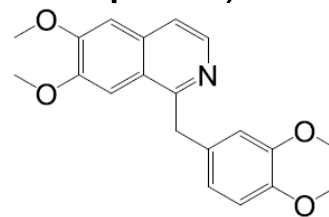
Fuente de generación de moléculas “Hits”

Históricamente los modelos más interesantes se han encontrado como consecuencia del:

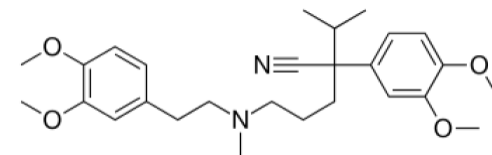
Fuente de generación de moléculas “Hits”

Estudio de la actividad biológica de productos del metabolismo secundario en organismos vivos (productos naturales)

PAPAVERINA: aislada por Merck en 1848 a partir de las aguas madres de la extracción del opio. Recién en 1918 (69 años después) se determinó sus propiedades espasmolíticas en el músculo liso



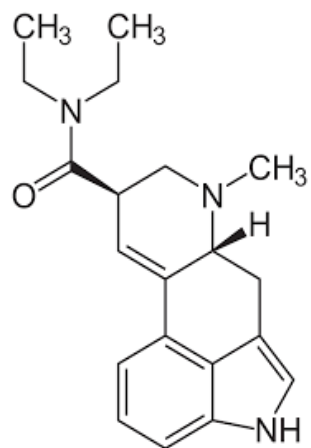
A partir de la síntesis de la Papaverina por Mannich en 1927, se preparó un extenso número de análogos estructurales, entre ellos el **VERAPAMILIO**, un análogo de cadena abierta con actividad antirrítmica



Fuente de generación de moléculas “Hits”

Estudio de la actividad biológica de productos del metabolismo secundario en organismos vivos (productos naturales)

LSD-25: En **1943** Albert Hofmann mientras trabajaba para la compañía farmacéutica Sandoz, **estaba tratando de estabilizar el ácido lisérgico**, un derivado de la ergotamina, un componente químico que se obtiene a partir de un hongo que crece en el centeno y que se utilizaba en medicina para tratar la migraña



Fuente de generación de moléculas “Hits”

Pero no fue hasta cinco años después, cuando accidentalmente Hofmann se expuso a él en el laboratorio.

Se sintió mareado y tuvo alucinaciones. En sus propias palabras, sintió "una remarcable inquietud combinada con un ligero mareo" Vio "**imágenes fantásticas, formas extraordinarias con intensos juegos de color caleidoscópico**", describió el químico.

Así que tres días después, el **19 de abril de 1943**, decidió probar intencionadamente los efectos de la sustancia.

Según las notas del químico, a las 16:20 tomó una dosis de LSD y 40 minutos después registró que empezaba a experimentar "**un mareo incipiente, ansiedad, distorsiones visuales, síntomas de parálisis y deseo de reír**".

Esa fue su última entrada del día al laboratorio.

Como se empezó a sentir raro Hofmann decidió volver antes a casa, pero debido a las restricciones de la segunda guerra mundial para la movilidad en coche Hofmann tuvo que hacerlo en bicicleta, no sin antes pedirle a su asistente de laboratorio que lo acompañara, probablemente ante la incertidumbre de lo que podría pasar.

"viaje" histórico en dos ruedas”

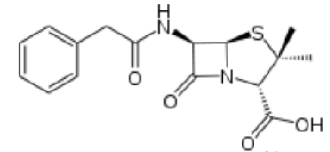


Fuente de generación de moléculas “Hits”

Descubrimiento accidental y fortuito (serendipity) de efectos biológicos en productos de síntesis química así como también de derivados de productos naturales

PRODUCTOS NATURALES: metabolismo secundario de MO: Fleming 1928, PENICILINA

Después de sus vacaciones, se percató de que en una pila de placas olvidadas antes de su marcha, donde había estado cultivando una bacteria, *Staphylococcus aureus*, había crecido también un hongo en el lugar donde se había inhibido el crecimiento de la bacteria. Resultó que el hongo "fabricaba" una sustancia que producía la muerte de la bacteria; como el hongo pertenecía a la especie *Penicillium* a la sustancia se la denominó penicilina.

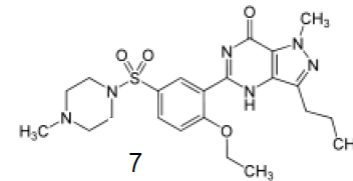
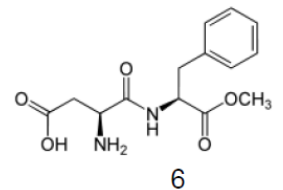
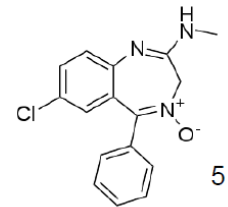


Fuente de generación de moléculas “Hits”

Descubrimiento accidental y fortuito (serendepia) de efectos biológicos en productos de síntesis química así como también de derivados de productos naturales

PRODUCTOS NO NATURALES:

- Clordiazepóxido (antidepresivo, Sternbach) (5)
- Edulcorante artificiales (ciclamato, aspartame) (6)
- Fenacetina (antipirético)
- Sildenafil (disfunción eréctil) (7)

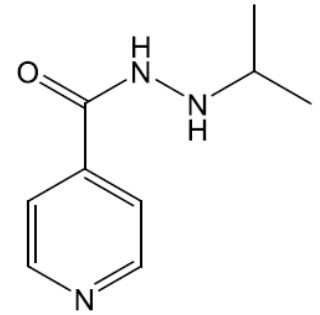


Fuente de generación de moléculas “Hits”

Descubrimiento de efectos inesperados en la aplicación terapéutica de compuestos conocidos

La utilización de la **IPRONIAZIDA** como medicamento antituberculoso

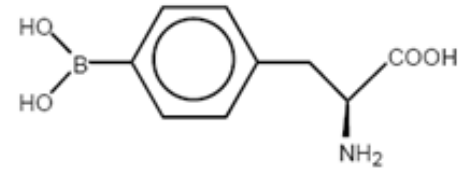
En 1952 se constató que los enfermos tratados con este compuesto presentaban una euforia no esperada. Esto llevó a determinar su acción como IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa), y de esta manera se abrió un nuevo campo en el tratamiento de la **DEPRESIÓN**



Fuente de generación de moléculas “Hits”

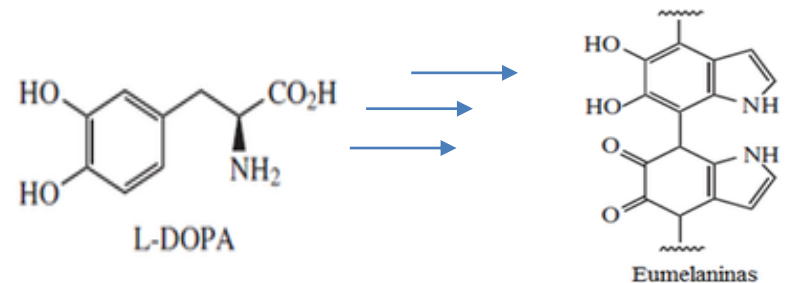
Desarrollo basado en el conocimiento molecular del origen bioquímico de la patología

El aminoácido *p*-boronofenilalanina (BPA) fue sintetizado por primera vez a fines de la década de 1950 con posibilidad de ser usado en *BNCT*



L-BPA

Mishima y cols. se les ocurrió aprovechar la similitud estructural de la BPA con precursores de la melanina para iniciar una investigación de *BNCT* en melanomas



Eumelaninas

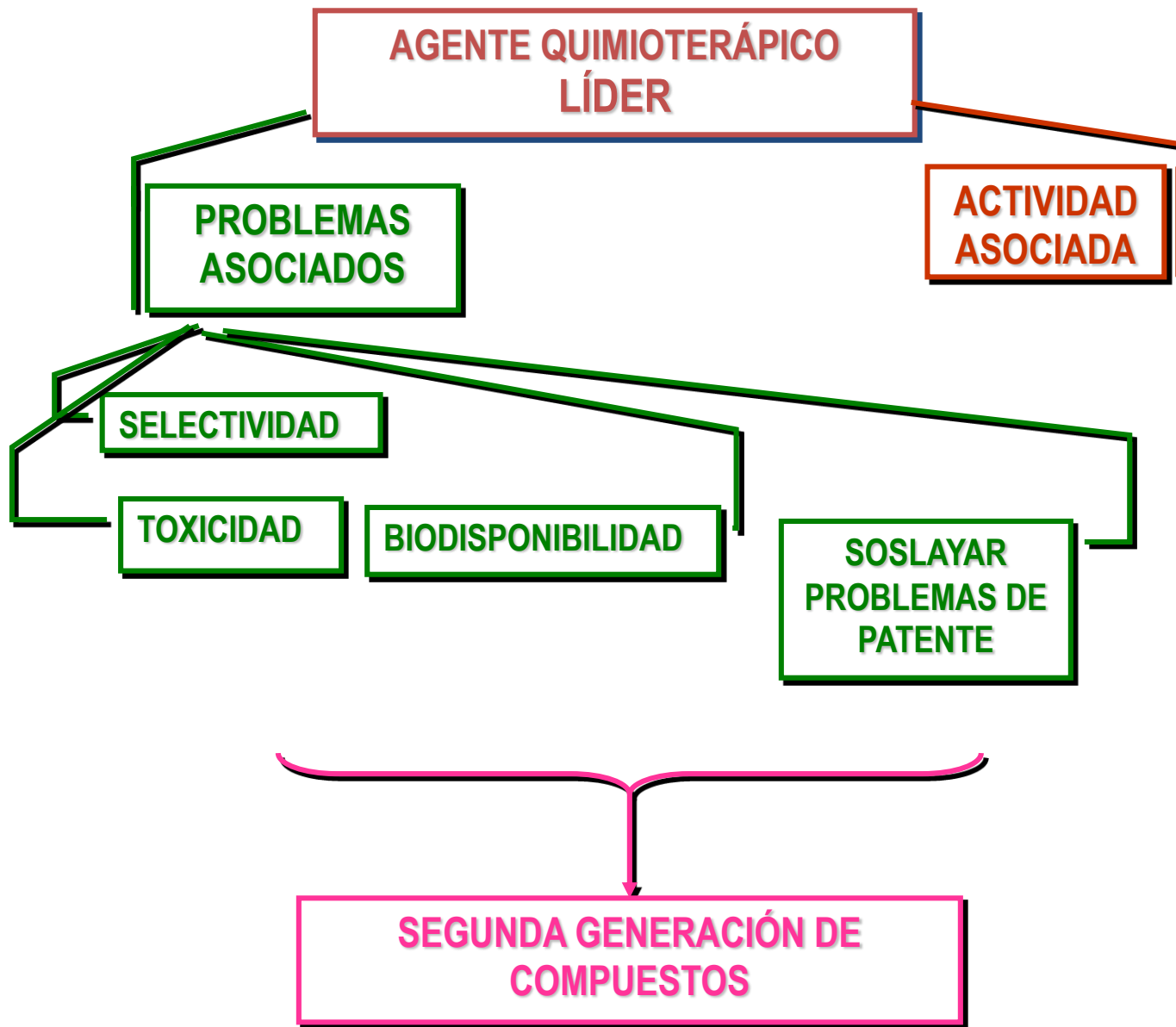
HEALTH AND MEDICINE

Poly(vinyl alcohol) boosting therapeutic potential of *p*-boronophenylalanine in neutron capture therapy by modulating metabolism

Takahiro Nomoto^{1*†}, Yukiya Inoue^{1†}, Ying Yao¹, Minoru Suzuki², Kaito Kanamori¹, Hiroyasu Takemoto¹, Makoto Matsui¹, Keishiro Tomoda¹, Nobuhiro Nishiyama^{1,3*}

In the current clinical boron neutron capture therapy (BNCT), *p*-boronophenylalanine (BPA) has been the most powerful drug owing to its ability to accumulate selectively within cancers through cancer-related amino acid transporters including LAT1. However, the therapeutic success of BPA has been sometimes compromised by its unfavorable efflux from cytosol due to their antiport mechanism. Here, we report that poly(vinyl alcohol) (PVA) can form complexes with BPA through reversible boronate esters in aqueous solution, and the complex termed PVA-BPA can be internalized into cancer cells through LAT1-mediated endocytosis, thereby enhancing cellular uptake and slowing the untoward efflux. In in vivo study, compared with clinically used fructose-BPA complexes, PVA-BPA exhibited efficient tumor accumulation and prolonged tumor retention with quick clearance from bloodstream and normal organs. Ultimately, PVA-BPA showed critically enhanced antitumor activity in BNCT. The facile technique proposed in this study offers an approach for drug delivery focusing on drug metabolism.

Copyright © 2020
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim to
original U.S. Government
Works. Distributed
under a Creative
Commons Attribution
NonCommercial
License 4.0 (CC BY-NC).



Absorción, distribución o
eliminación a velocidad
inadecuada

Problemas en el paso a través
de membranas (absorción
intestinal, paso al SNC, etc.)

Problemas
relacionados con la
farmacocinética

Inactivación metabólica antes de
alcanzar el lugar de acción

FÁRMACO

Toxicidad
intrínseca

Problemas de toxicidad

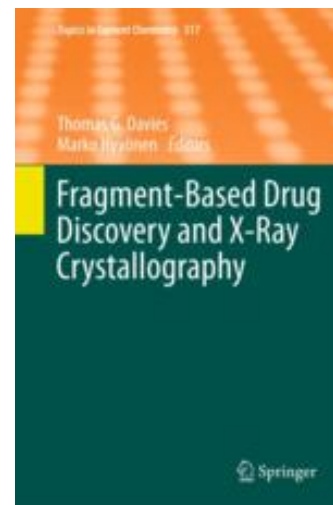
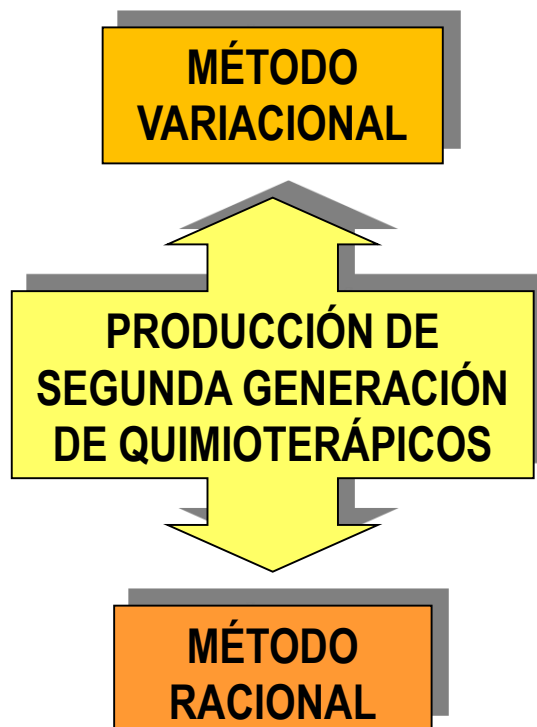
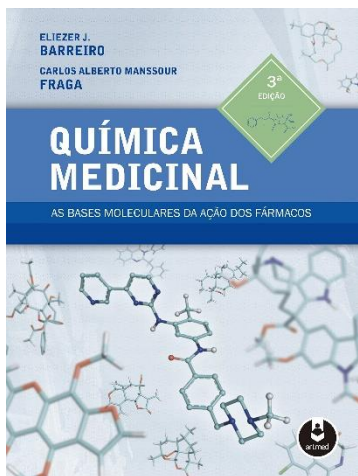
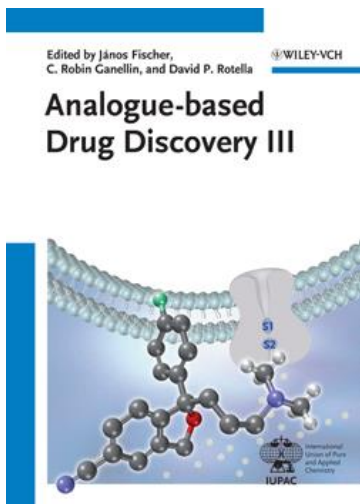
Problemas de
formulación y
administración

Distribución
inespecífica

- Inestabilidad *in vitro*
- Insolubilidad en
agua
- Mal sabor, dolor en
la inyección, etc
- Incompatibilidades
físicoquímicas.

Necesidad de dosis elevada





MÉTODO VARIACIONAL

1) Sustitución Bioisómera

2) Modulación

2.1) Modulación como tal

2.2) Simplificación

2.3) Unión de elementos activos

Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49 23

Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design

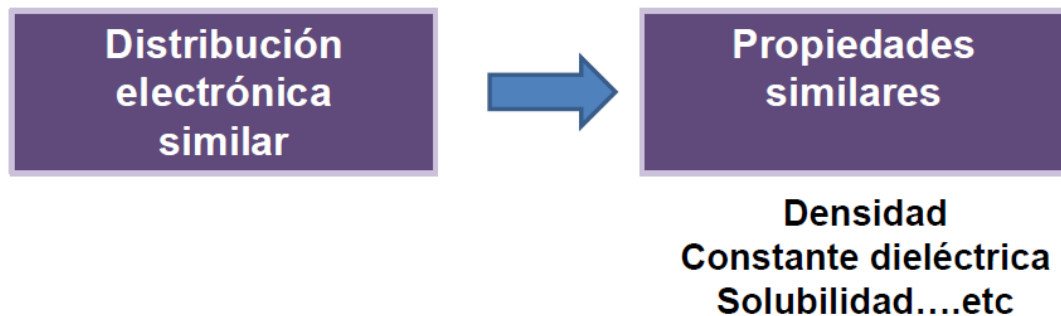
Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro

Homología	Isomerización
Alquilación	Ramificación
Insaturación	Desalquilación
Saturación	Cambios en la posición de insaturación
Halogenación	Presencia y tipo de sustituyentes
Sustitución de ciclos	Presencia, sustitución o eliminación de heteroátomos
Desplazamiento de una función	Introducción de sistemas cíclicos
Contracción o expansión de ciclos	Cambio en la posición de sustituyentes

Química Combinatoria

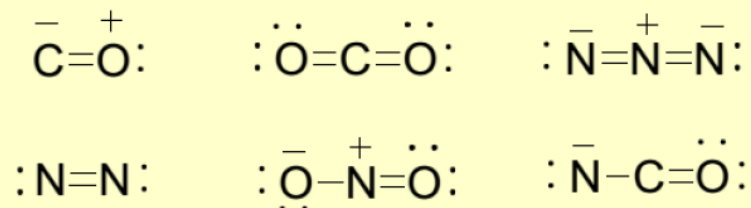
ISOSTERISMO

- Concepto puramente químico



Langmuir observó las propiedades similares entre N_2 y CO .

Atribuyó las similitudes a que ambas moléculas poseen el mismo número de átomos y de electrones de valencia



Langmuir (1919)

The octet theory of valence indicates that if compounds having the same number of atoms have also the same total number of electrons, the electrons may arrange themselves in the same manner. In this case the compounds or groups of atoms are said to be **isosteric**.

Such compounds should show remarkable similarity in physical properties, that is, in those properties which do not involve a separation of the atoms in the molecule.

ISOSTERISMO

Table 1. Groups of Isosteres as Identified by Langmuir

groups	isosteres
1	H^- , He, Li^+
2	O^{2-} , F^- , Ne, Na^+ , Mg^{2+} , Al^{3+}
3	S^{2-} , Cl^- , Ar, K^+ , Ca^{2+}
4	Cu^{2-} , Zn^{2+}
↓	↓
8	N_2 , CO, CN^-
9	CH_4 , NH_4^+
10	CO_2 , N_2O , N_3^- , CNO^-
↓	↓
20	MnO_4^- , CrO_4^{2-}
21	SeO_4^{2-} , AsO_4^{3-}



Langmuir (1919)

ISOSTERISMO

- Ley del desplazamiento del hidruro (Grimm, 1925)

Extiende el concepto a especies con distinto número de átomos

ISOSTERISMO

La adición de un átomo de hidrógeno a un átomo de número atómico "n" proporciona una especie con las propiedades del átomo de número atómico superior n+1

	Group 4A	Group 5A	Group 6A	Group 7A	Group 8A	
N° of e ⁻	6	7	8	9	10	11
	C	N	O	F	Ne	Na ⁺
H ⁻ ↘	CH	NH	OH	FH		
		H ⁻ ↘	CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			H ⁻ ↘	CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				H ⁻ ↘	CH ₄	NH ₄ ⁺

BIOISOSTERISMO

Principios 1950 (Friedman)

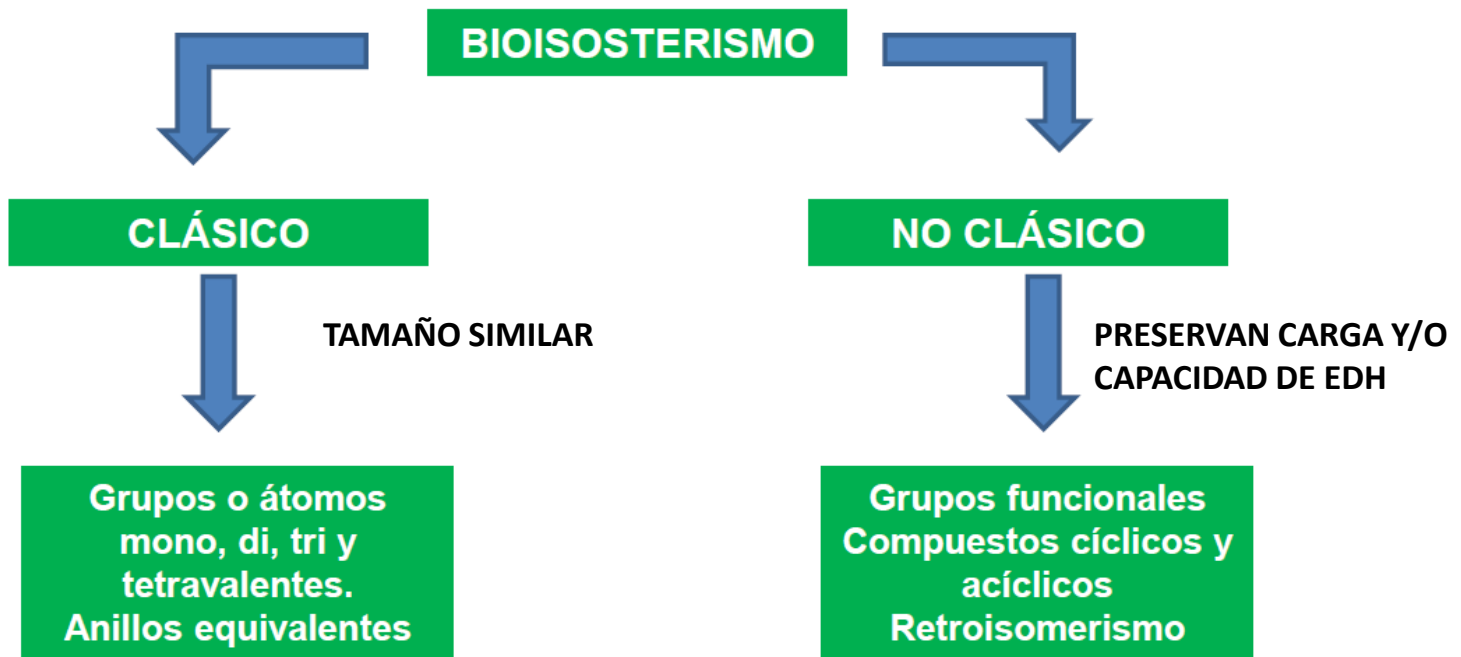
Grupos o moléculas que cumplen con la definición de isosterismo y que además poseen actividad biológica como agonistas o antagonistas.

Thornber

Amplio el concepto de bioisosteros, definiéndolos como grupos, moléculas o subunidades que poseen propiedades físico-químicas y efectos biológicos similares

BIOISOSTERISMO- Alfred Burger 1970

Es una estrategia de la química farmacéutica para el diseño racional de fármacos, definido como un proceso especial de modificación molecular aplicado a compuestos líderes



Bioisosterismo como una estrategia de modificación molecular

Para realizar un reemplazamiento bioisostérico en una molécula deben considerarse los siguientes parámetros:

Aspectos relacionados con: 1)

- **Tamaño**
- **Volumen**
- **Distribución electrónica**
- **Hibridación**
- **Polaridad**
- **Ángulos de enlace**
- **Efectos inductivos y mesoméricos**

Bioisosterismo como una estrategia de modificación molecular

- 2) Grado de lipofilia y solubilidad acuosa, que pueden afectar el logP y pKa**
- 3) Reactividad química de grupos funcionales y su influencia en el metabolismo y propiedades tóxicas**
- 4) Factores conformacionales y la capacidad de formar enlaces de hidrógeno de manera inter o intramolecular**

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

- Grupos o átomos mono, di, tri y tetravalentes

Isósteros clásicos que pueden funcionar como bioisósteros

Átomos y grupos monovalentes

A. $-\text{CH}_3$; $-\text{NH}_2$; $-\text{OH}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$

B. $-\text{Cl}$; $-\text{PH}_2$; $-\text{SH}$

C. $-\text{Br}$; $-\text{Pr}$

D. $-\text{I}$; $-\text{tBu}$

Bivalentes

A. $-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{Se}-$

B. $-\text{COCH}_2-$; $-\text{CONH}-$; $-\text{COO}-$; $-\text{COS}-$

Trivalentes

A. $-\text{CH}=\text{}$; $-\text{N}=\text{}$

B. $-\text{P}=\text{}$; $-\text{As}=\text{}$

Tetravalentes

A. >C< ; >Si<

B. $=\text{C}=\text{}$; $=\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{}$; $=\overset{\oplus}{\text{P}}=\text{}$

Equivalentes cíclicos

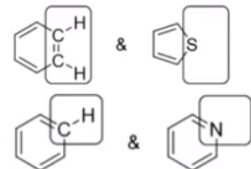
A. $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{S}-$

(p. ej.: benceno, tiofeno)

B. $-\text{CH}=\text{}$; $-\text{N}=\text{}$

(p. ej.: benceno, piridina)

C. $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-$ (p. ej.: tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, ciclopentano, pirrolidina)



BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

Grupos o átomos monovalentes

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

Grupos o átomos monovalentes

- Fluor vs hidrógeno
- Amino vs hidroxilo
- Tiol vs hidroxilo
- Intercambios entre Fluor, hidroxilo y metilo
- Intercambios entre Cloro, bromo, tiol e hidroxilo

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

- Fluor vs hidrógeno

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

- **Fluor vs hidrógeno**

Reemplazamiento monovalente más común

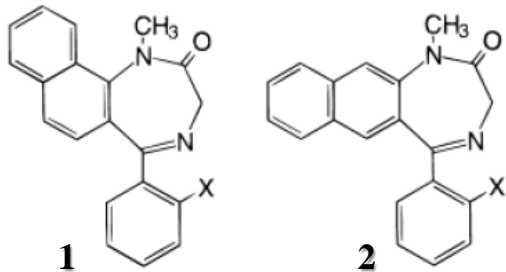
Parámetros estéricos y radio de van der Wall similares

La electronegatividad del F es la base de las diferencias en la actividad biológica

- **Efecto de campo e inducción**
- **Efecto mesomérico**
- **Influencia del efecto electro-atractor en la interacción con la diana biológica.**

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

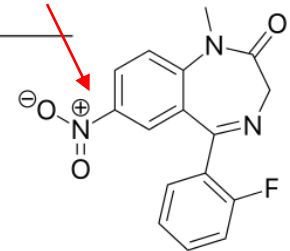
- Fluor vs hidrógeno



Naphtyl-fused diazepines

compound	X	IC ₅₀ (nM) ^a
1a	H	1000
1b	F	260
2a	H	1000
2b	F	55

^a *In vitro* potency of the compound to displace [³H]flunitrazepam from the benzodiazepine receptor.



- Efecto inductivo del F facilita la interacción con el receptor d benzodiazepinas

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

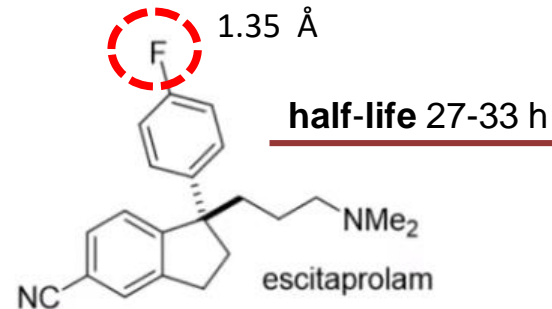
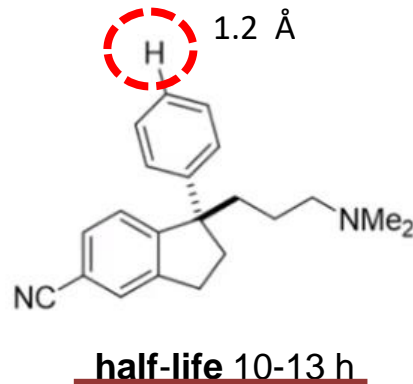
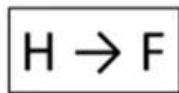
- **Fluor vs hidrógeno**

Esitaprolam: fármaco antidepresivo perteneciente al grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

- Fluor vs hidrógeno

2

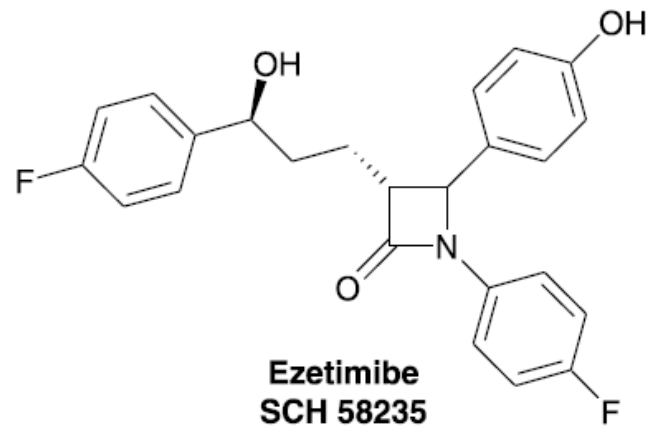


No mejora la actividad pero aumenta la vida media del fármaco al evitar las reacciones de oxidación de fase 1 (sin añadir volumen estérico)

BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

- Intercambios entre Fluor, hidroxilo y metilo

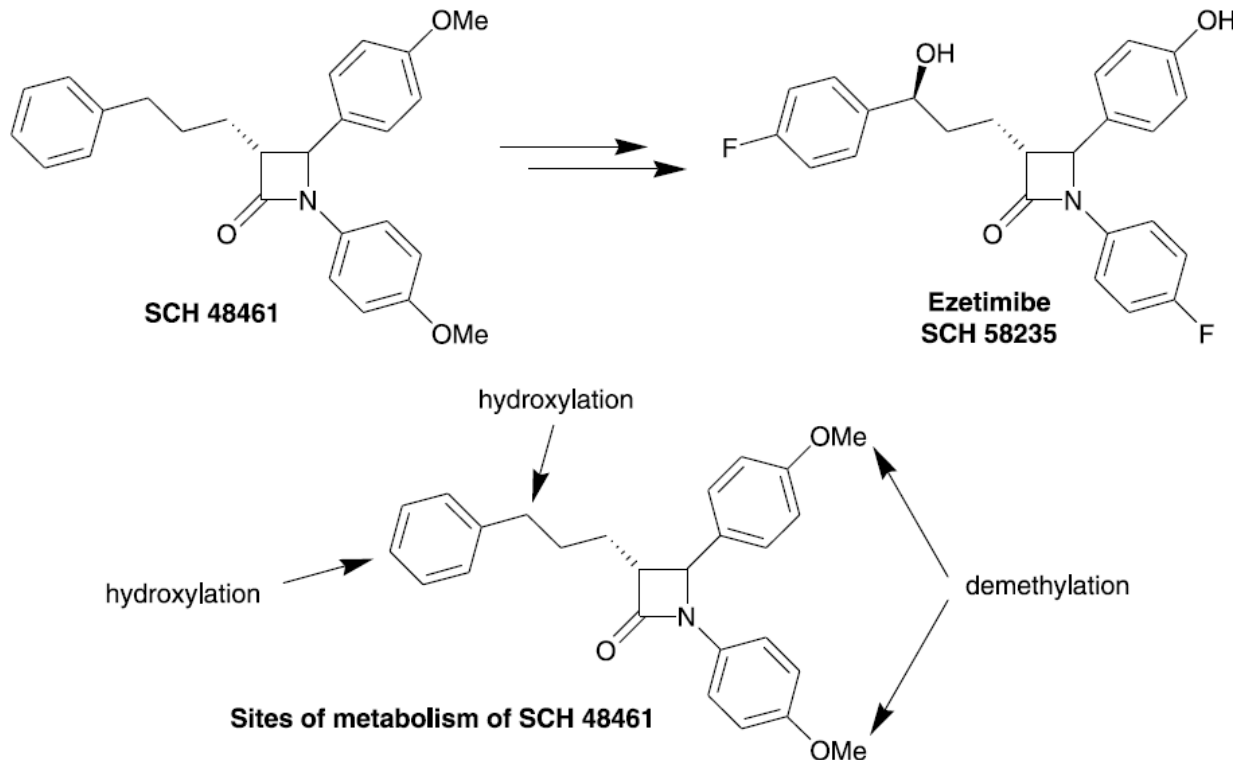
Ezetimibe inhiben la absorción de colesterol en el intestino y fue aprobado en 2002 por la FDA para reducir los niveles de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia.



BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

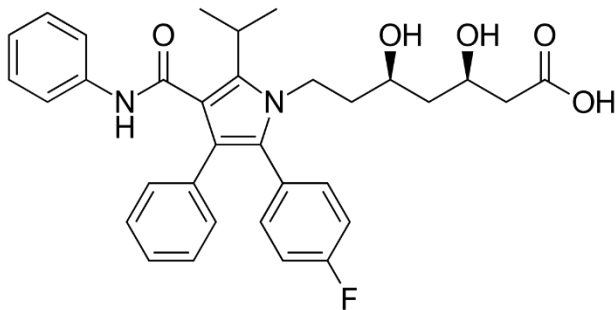
- Intercambios entre Fluor, hidroxilo y metilo

Ezetimibe inhiben la absorción de colesterol en el intestino y fue aprobado en 2002 por la FDA para reducir los niveles de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia



Ha mostrado un **aumento de 50 veces** en la actividad en hámsteres ($ED_{50} = 0.04 \text{ mg.kg}^{-1}$) en comparación con SCH 48461 ($ED_{50} = 2.2 \text{ mg.kg}^{-1}$).

Las moléculas que contienen flúor constituyen más del 50% de los llamados medicamentos de gran éxito (**blockbuster drugs**) siendo Lipitor (atorvastatina) quizás, el medicamento más rentable jamás introducido en el mercado.



Atorvastatina es un fármaco de la familia de las estatinas utilizado para disminuir los niveles de colesterol en sangre y en la prevención de enfermedades cardiovasculares

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

BIOISOSTERISMO



NO CLÁSICO

PRESERVAN CARGA Y/O
CAPACIDAD DE EDH



Grupos funcionales
Compuestos cíclicos y
acíclicos

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

BIOISOSTERISMO

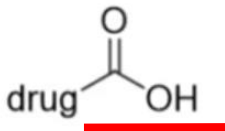


NO CLÁSICO

PRESERVAN CARGA Y/O
CAPACIDAD DE EDH



Grupos funcionales
Compuestos cíclicos y
acíclicos



El ácido carboxílico experimenta fácilmente reacciones de conjugación de fase II, específicamente la glucuronidación.

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

BIOISOSTERISMO

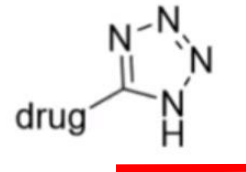
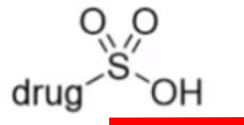
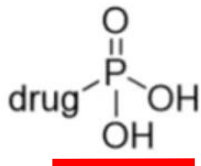
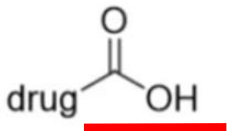


NO CLÁSICO

PRESERVAN CARGA Y/O
CAPACIDAD DE EDH

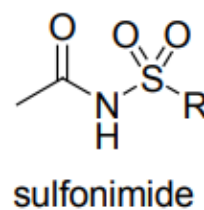
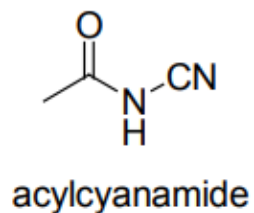
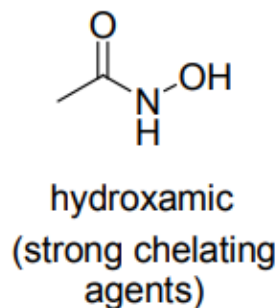
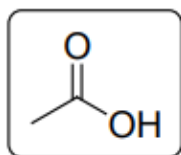


Grupos funcionales
Compuestos cíclicos y
acíclicos

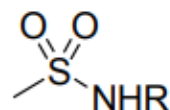
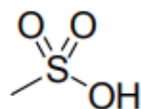
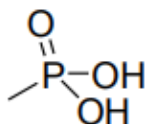


Todos poseen similar pKa y capacidad de establecer EDH

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

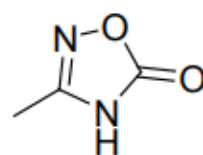
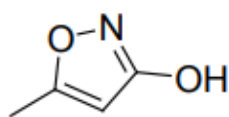
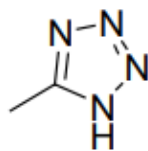


(similar acidities)



(more acidic;
ionized at physiological pH)

(less acidic)



BIOISOSTERISMO



NO CLÁSICO



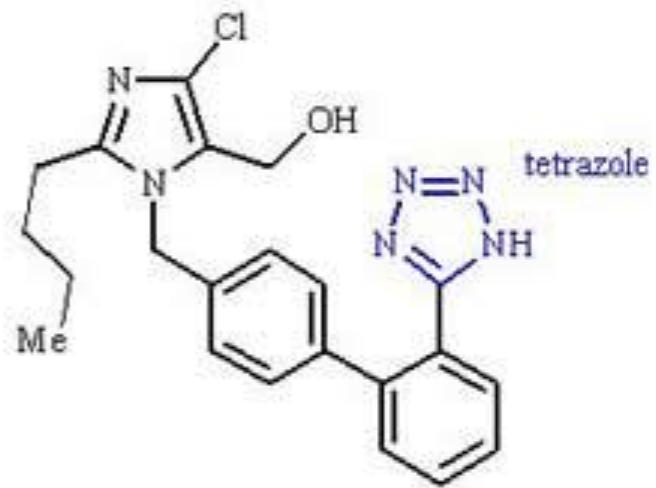
PRESERVAN CARGA Y/O
CAPACIDAD DE EDH

Grupos funcionales
Compuestos cíclicos y
acíclicos

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



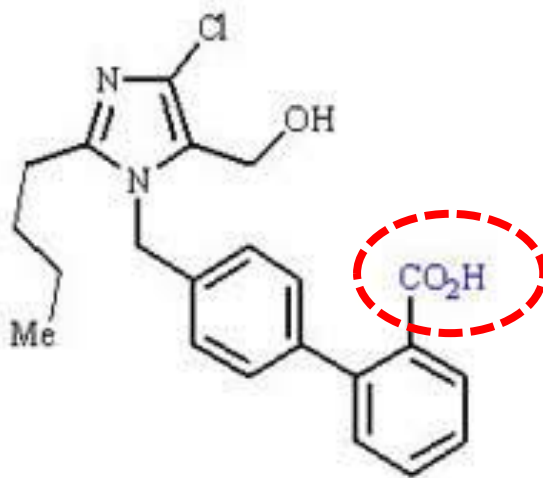
(I)



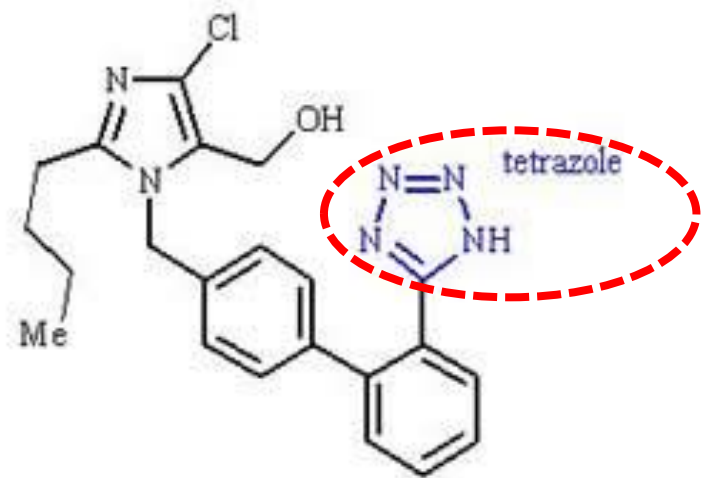
Losartan

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Losartin se desarrolló a partir de la estructura (I) como un agente antihipertensivo al reemplazar un grupo de ácido carboxílico con un anillo de tetrazol.



(I)



Losartan

pK _a	5.0	4.5
logP	4.5	1.2
IC ₅₀	19 nM	200 nM

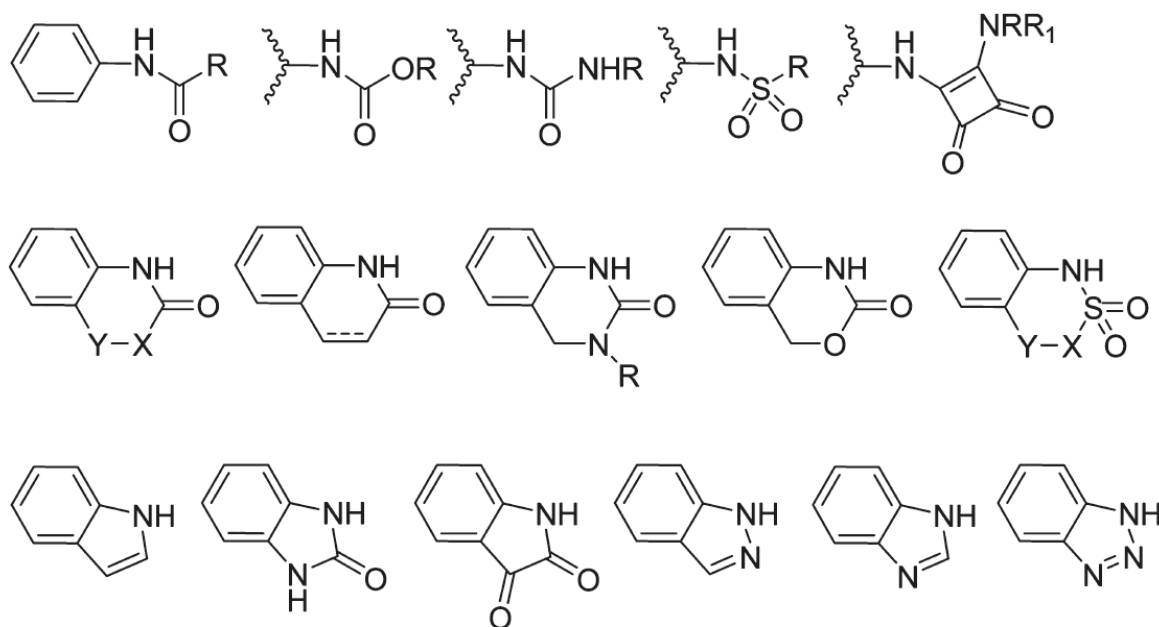
BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Un excelente y claro ejemplo de grupos funcionales intercambiables (monovalentes) son los isósteros sulfamido de las catecolaminas $\text{OH/NH-SO}_2\text{CH}_3$ y fenoles

Se diseñan normalmente para superar las limitaciones farmacocinéticas y toxicológicas.

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Isosteros de fenoles

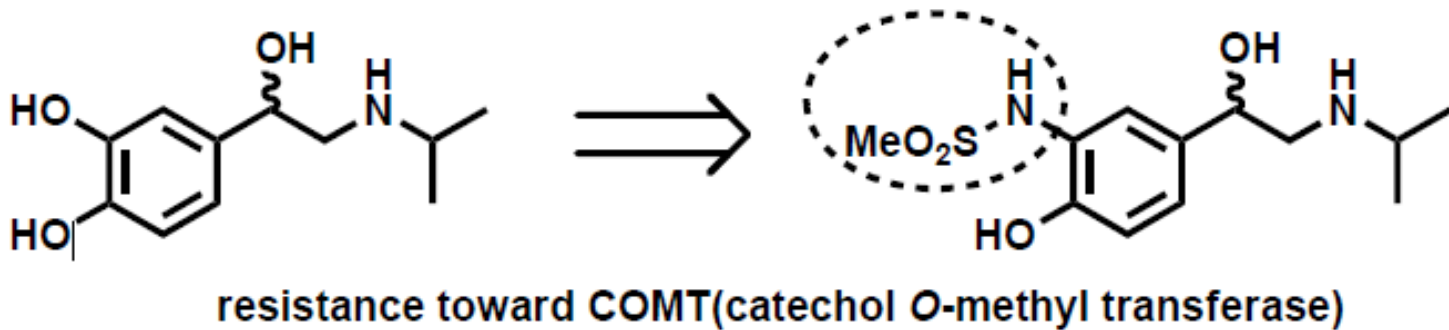


Una gama de sustitutos útiles está bien establecida. La diversidad estructural, las propiedades electrónicas, la lipofilicidad y el tamaño de estas funcionalidades varían ampliamente, lo que brinda una amplia flexibilidad para personalizar una aplicación especial.

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Isosteros de fenoles

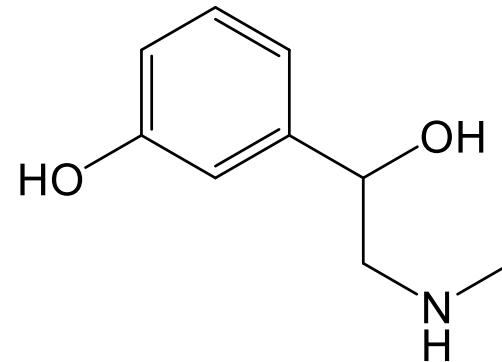
application (Non-selective β -adrenoceptor agonists)



BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Un excelente y claro ejemplo de grupos funcionales intercambiables (monovalentes) son los isósteros sulfamido de las catecolaminas - $\text{OH}/\text{NH}-\text{SO}_2\text{CH}_3$

FENILEFRINA

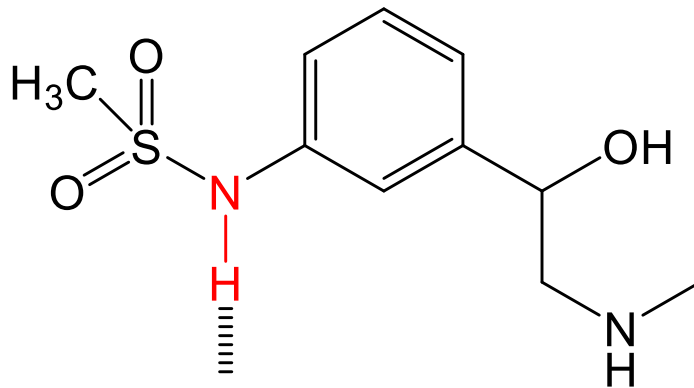


Usado principalmente como descongestivo y como un agente para dilatar la pupila e incrementar la presión arterial

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

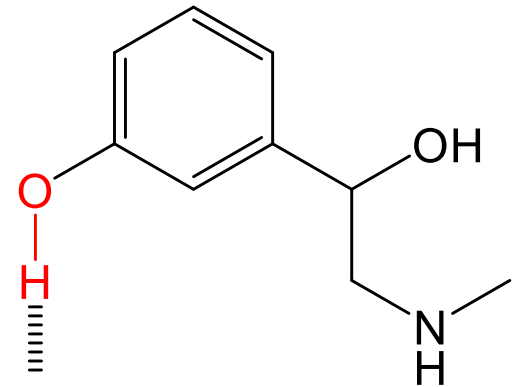
Un excelente y claro ejemplo de grupos funcionales intercambiables (monovalentes) son los isómeros sulfamido de las catecolaminas - **OH/NH-SO₂CH₃**

ALQUILSULFONAMIDOFENILETANOLAMINA



pKa 9.1

FENILEFRINA



pka 9.6

MUESTRAN RESPUESTA A NIVEL DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO Y TIENEN CASI LA MISMA ACTIVIDAD EN MODELO DE PERRO ANESTESIADO CON TIOPENTAL

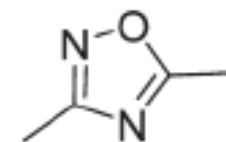
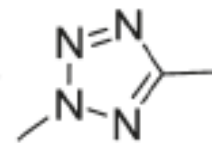
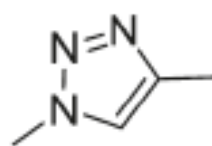
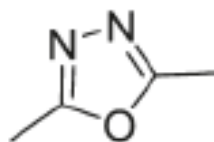
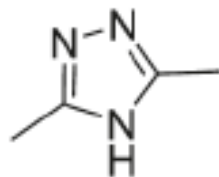
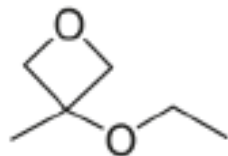
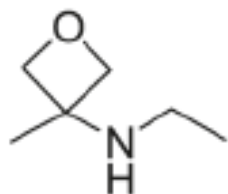
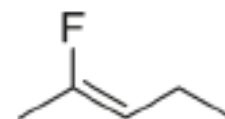
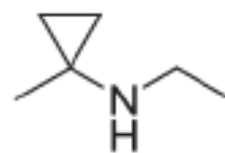
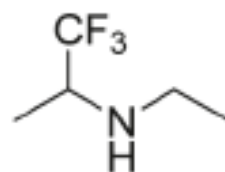
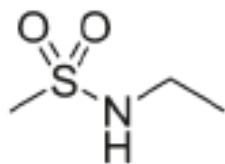
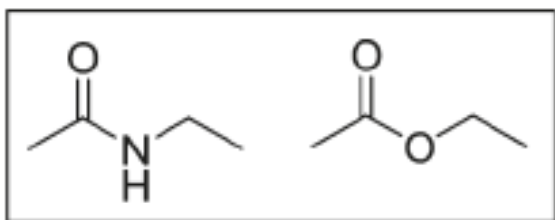
BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Isosterismo de grupo amida y éster

Los isósteros de amida suelen ser de interés como un medio para modular la polaridad y la biodisponibilidad, mientras que los isósteros de éster se han desarrollado con frecuencia para abordar problemas de metabolismo, ya que los ésteres se pueden escindir rápidamente in vivo.

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

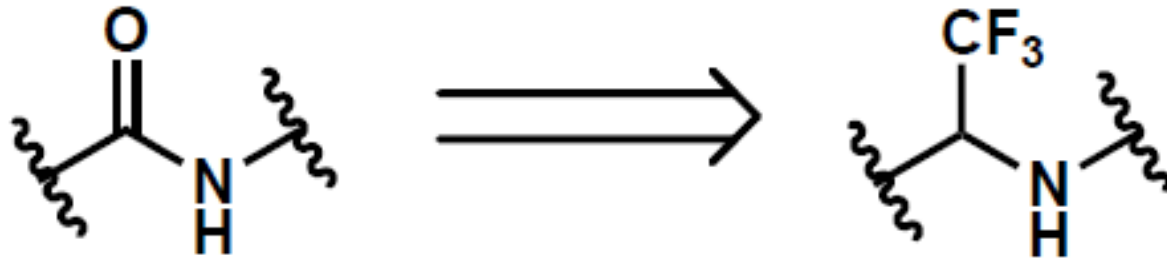
Isosterismo de grupo amida y éster



BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

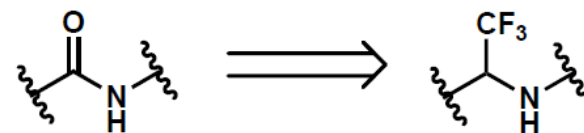
Los isoésteres de amida se han centrado en el contexto de los **peptidomiméticos**. Se conocen muchos reemplazos de amida que retienen la geometría del enlace amida o mantienen las propiedades de aceptor de EDH de la amida. Sin embargo, hay pocos grupos funcionales, que son capaces de conservar las propiedades donadoras de EDH de la amida. En esta situación, las **trifluoroetilaminas** se identificaron como isómeros de amida.

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



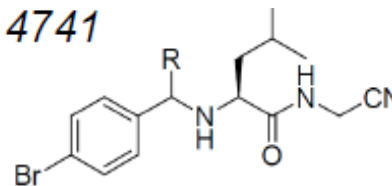
- reduciendo la basicidad de la amina sin comprometer la capacidad del NH para funcionar como donante de EDH
- El enlace CF₃CH(R)NHR' está cerca del 120° similar al del grupo amida
- El enlace C-CF₃ es tan polar como el enlace C=O

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



application (inhibitors of cathepsin K)

Bioorg. Med. Chem. 2005, 15, 4741



La sustitución de una amida por una trifluoroetilamina conduce a una **alta potencia, alta selectividad y estabilidad metabólica**.

El papel del grupo CF_3 se exploró en un breve estudio SAR y el **compuesto 6** ha sido modelado en una estructura cristalina Cat K.

Compound	IC ₅₀ (nM)			
	R	Cat K ^a	R _f ^b	pK _a ^c
6	CF ₃	0.9	0.40	1.3
15	H	802	0.05	6.7
16	CH ₃	988	0.03	6.7
17	CF ₂ CF ₃	2.4	0.42	1.8
18	4-MeSO ₂ Ph	2.5	0.38	4.6
19	CN	30	0.67	0.7

^a Humanized rabbit enzyme.

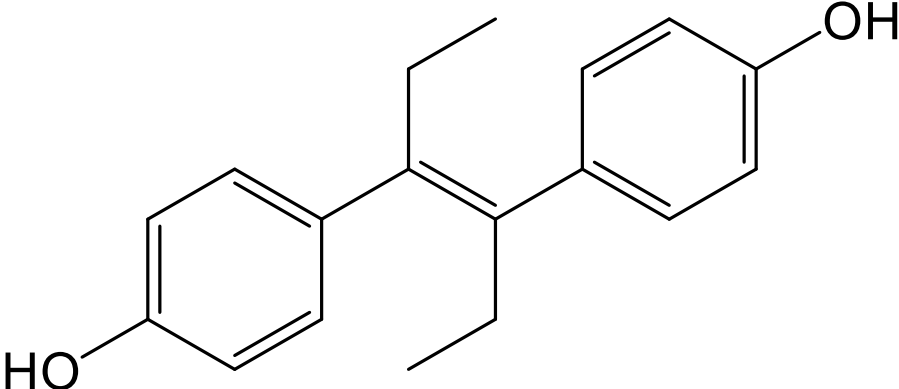
^b TLC on SiO₂ plates with 40% EtOAc/1% HOAc/hexanes.

^c Calculated using ACD/pK_a.

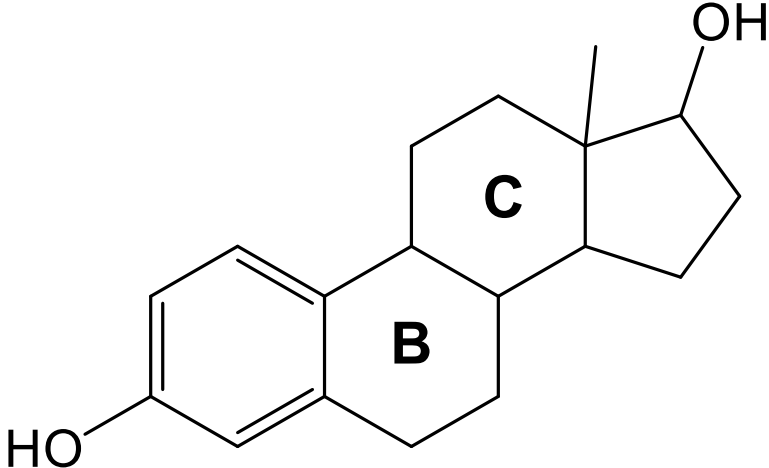
- La baja basicidad permite el excelente enlace EDH con Gly66.
- El grupo CF_3 enlazado a un carbono SP³ se orienta perpendicularmente al anillo aromático y estabiliza el anillo aromático en su conformación bioactiva.
- El nitrógeno hibridado sp³ permite la formación simultánea de un enlace H óptimo.

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Cíclico vs. no cíclico (vinilología)



DIETILESTILBESTROL (DES)

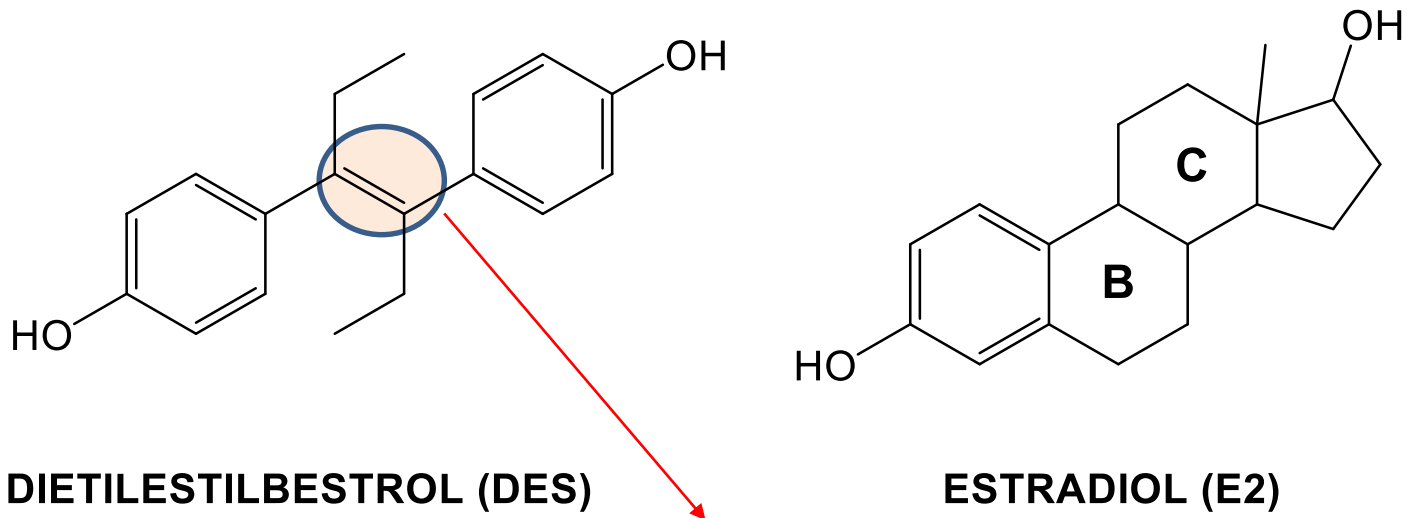


ESTRADIOL (E2)

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Cíclico vs. no cíclico (vinilología)

La correcta orientación de los agrupamientos -Ph y -Et permiten la unión al receptor de estrógenos



El análogo sintético *cis* es 15 veces menos activo

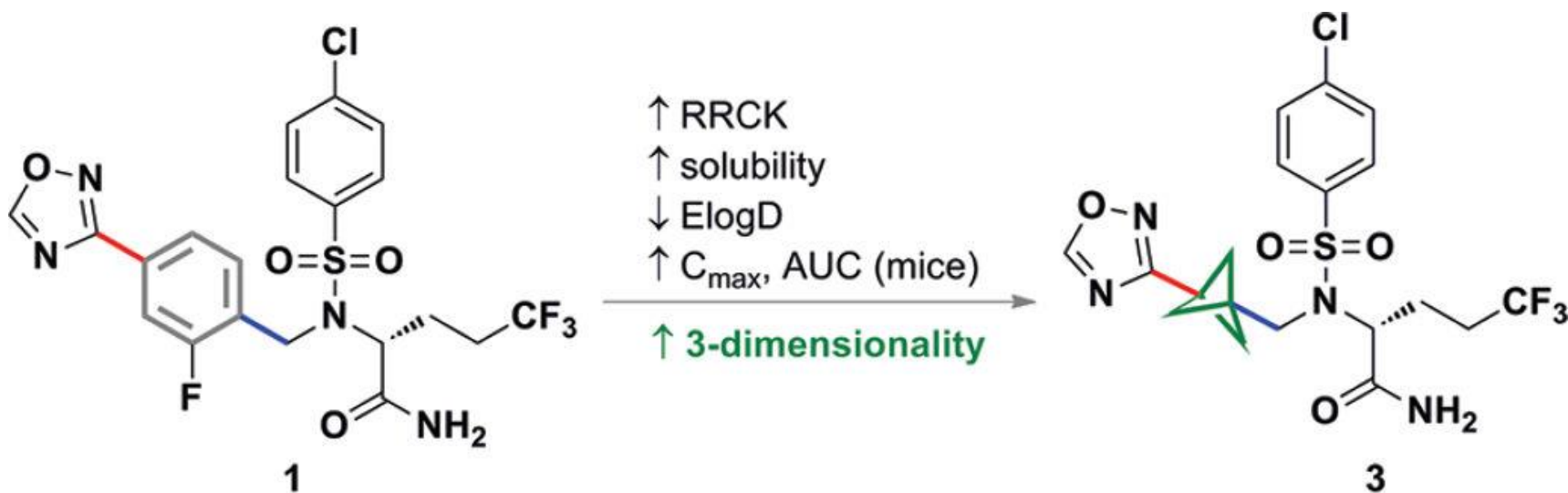
BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Isosteros del anillo fenilo

BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Isosteros del anillo fenilo

Aplicación del motivo biciclo[1.1.1]pentano como un bioisótero de anillo de fenilo no clásico en el diseño de un inhibidor potente y activo por vía oral de la γ -secretasa

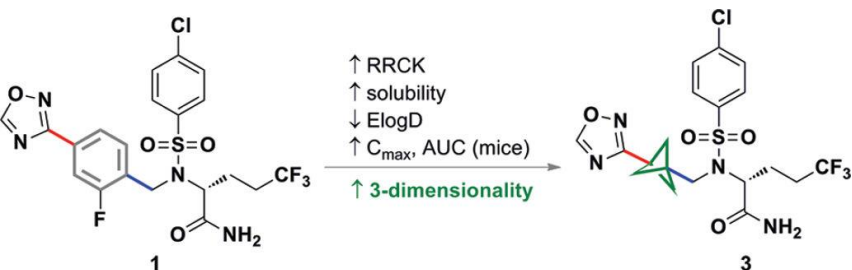


BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Isosteros del anillo fenilo

La justificación del uso del motivo biciclo[1.1.1]pentano di-sustituido como bioisótero para el anillo de fluorofenilo central derivada de **características espaciales genéricas.**

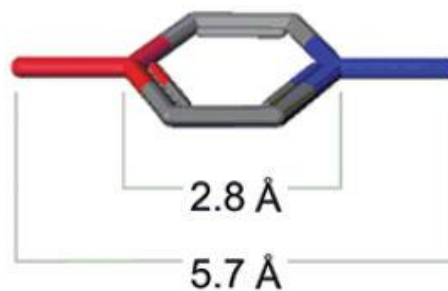
- ángulos diedros comparables
- distancias similares entre sustituyentes



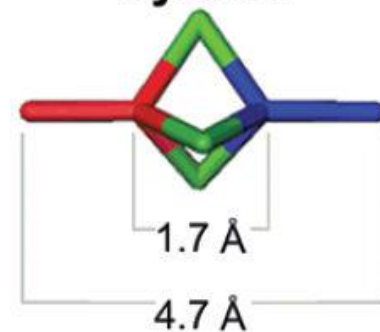
*Distances
between key
carbon atoms*

Dihedral angles

**Para-Substituted
Phenyl Group**



**Bicyclo[1.1.1]-
pentane
System**



BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Isosteros del anillo fenilo

Non-Classical Phenyl Bioisosteres as Effective Replacements in a Series of Novel Open Source Antimalarials

Edwin G. Tse,^[b] Sevan D. Houston,^[c] Craig M. Williams,^[c] G. Paul Savage,^[d] Louis M. Rendina,^[b] Irene Hallyburton,^[e] Mark Anderson,^[e] Raman Sharma,^[f] Gregory S. Walker,^[f] R. Scott Obach^[f] and Matthew H. Todd*^[a]

Typical Series 4 Compound

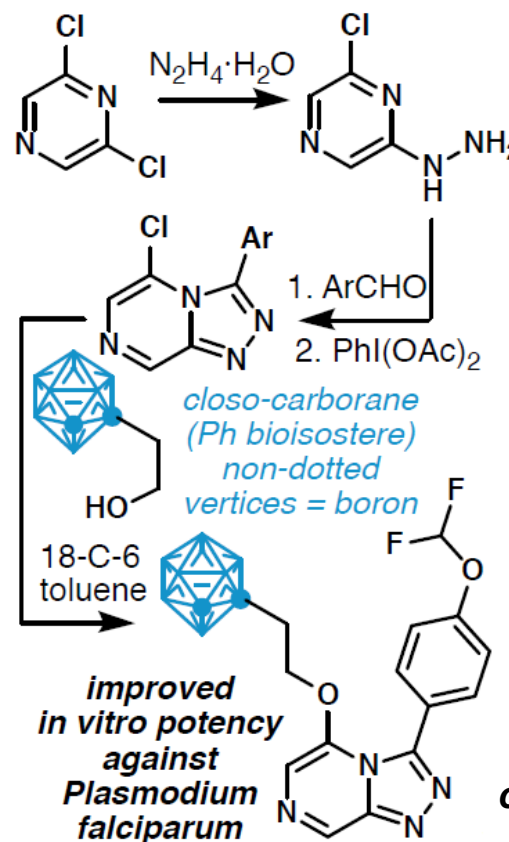


Series Properties

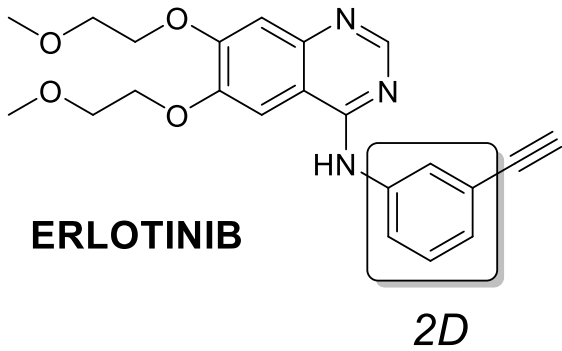
- ✓ HIGH *IN VITRO* POTENCY
- ✓ LOW TOXICITY
- ✓ POTENT *IN VIVO* ACTIVITY
- ✗ POOR SOLUBILITY
- ✗ MODERATE CLEARANCE RATES

In This Work

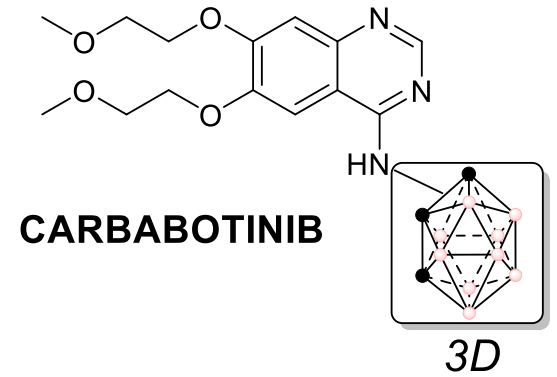
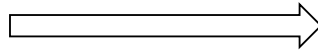
MODIFICATION OF THE **NORTHWEST** AND **NORTHEAST** POSITIONS TO ALTER COMPOUND SOLUBILITY AND METABOLIC STABILITY



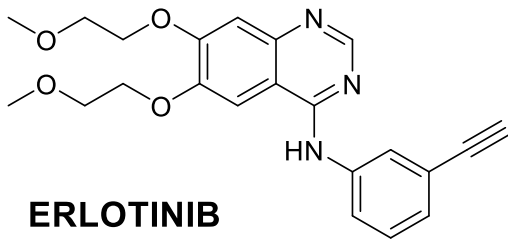
BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



Reemplazo bioisostérico

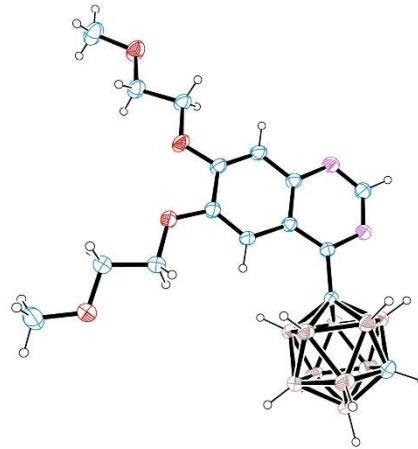


BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

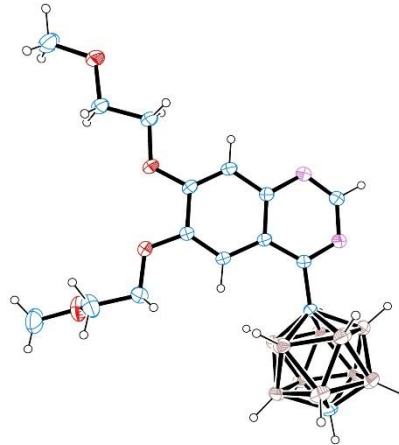
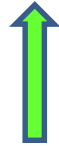


ERLOTINIB

IC₅₀ U87MG 70 μM



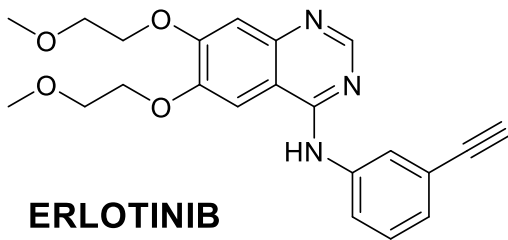
IC₅₀ U87MG 36 μM



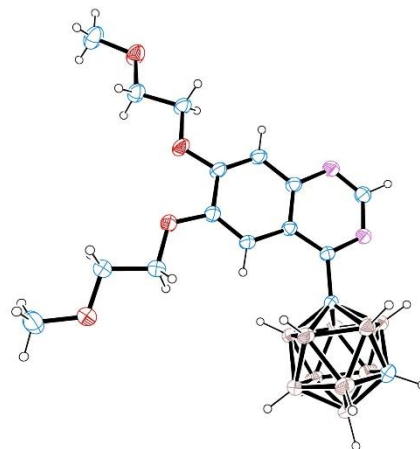
IC₅₀ U87MG 22 μM



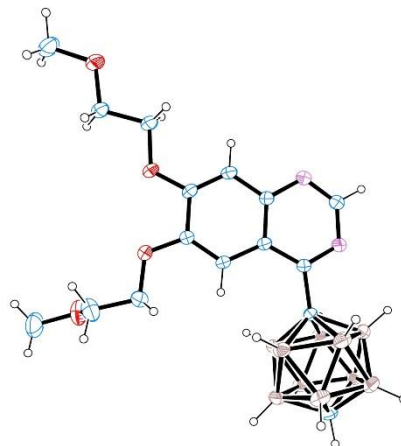
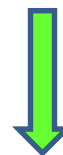
BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



IC₅₀ EGFR 20 nM



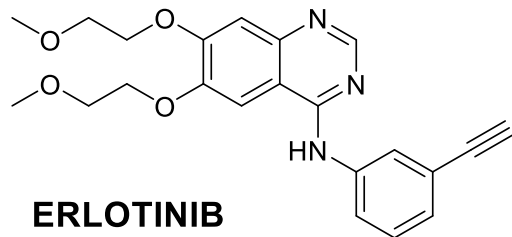
IC₅₀ EGFR NA



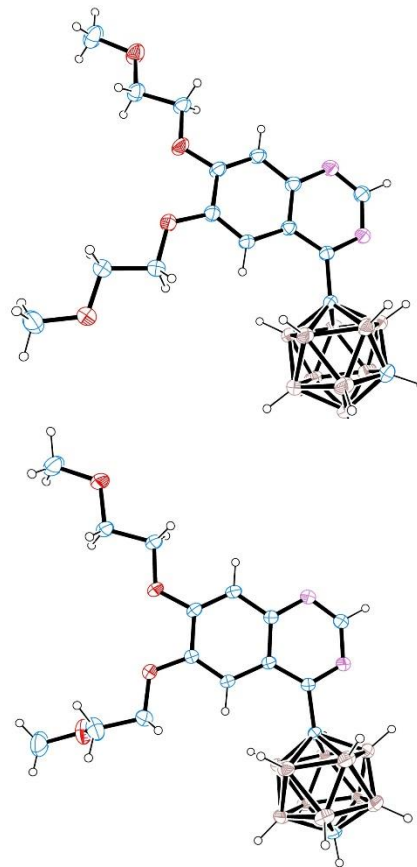
IC₅₀ EGFR 6.7 μM



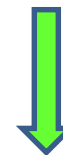
BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



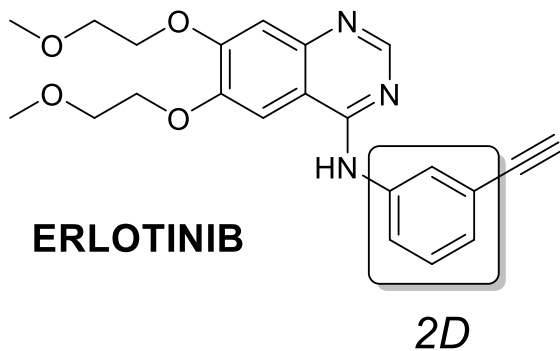
IC₅₀ EGFR 20 nM



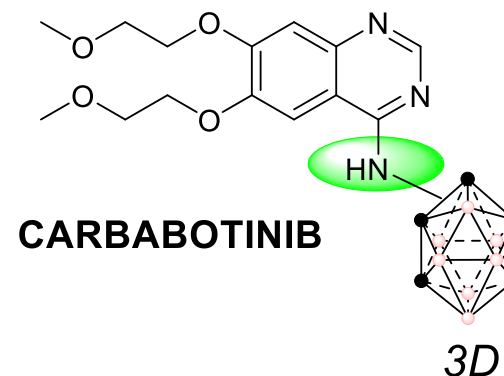
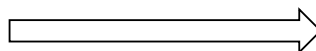
IC₅₀ EGFR NA



IC₅₀ EGFR 6.7 μM



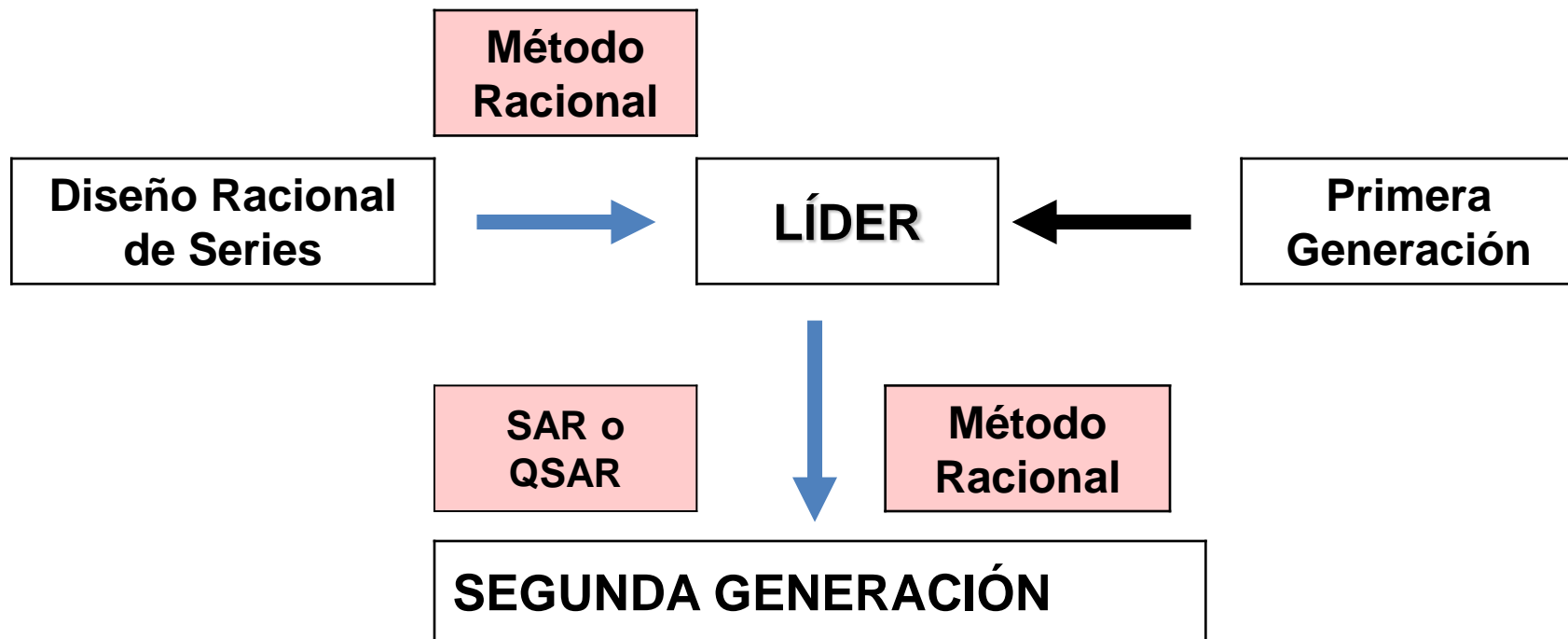
Reemplazo bioisostérico



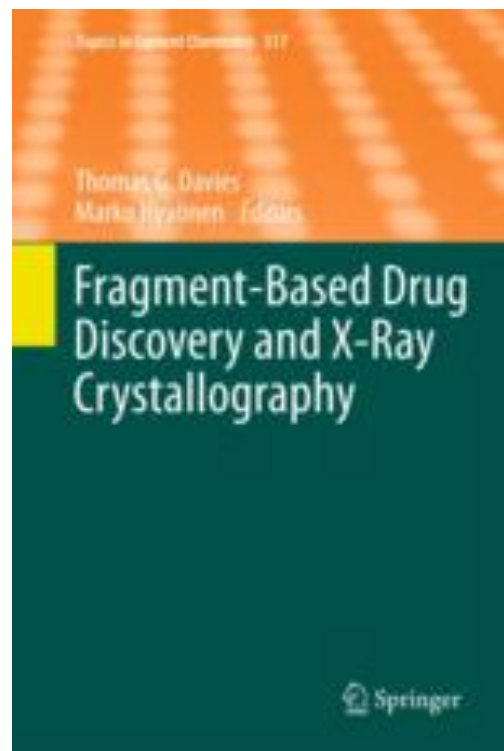
MÉTODO RACIONAL



Relacionado con la idea “LA ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS SUSTANCIAS ESTÁ RELACIONADA CON SU RESPUESTA BIOLÓGICA”



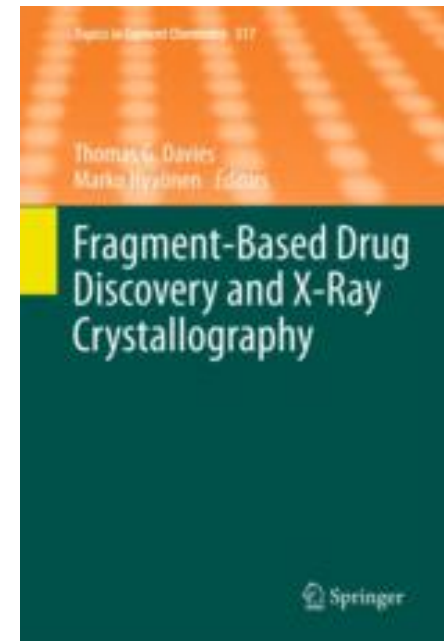
**PRODUCCIÓN DE
SEGUNDA
GENERACIÓN DE
QUIMIOTERÁPICOS**



Diseño basado en el ligando o fragmento

Se basa en el conocimiento de moléculas que tienen un mecanismo de acción definido y que se han usado para derivar un modelo de **farmacóforo**.

Con este farmacóforo se puede construir el objetivo biológico, y este modelo, a su vez, puede usarse para diseñar nuevas entidades moleculares que interactúan con el objetivo.



Diseño basado en la estructura

Se basa en el conocimiento de la estructura del objetivo biológico.

Con esta estructura, a través de “gráficos” y la intuición del *Químico Médico* se pueden diseñar nuevos compuestos.

Se pueden mencionar herramientas como:

- 1) *docking* molecular
- 2) selección virtual (*virtual screening*)

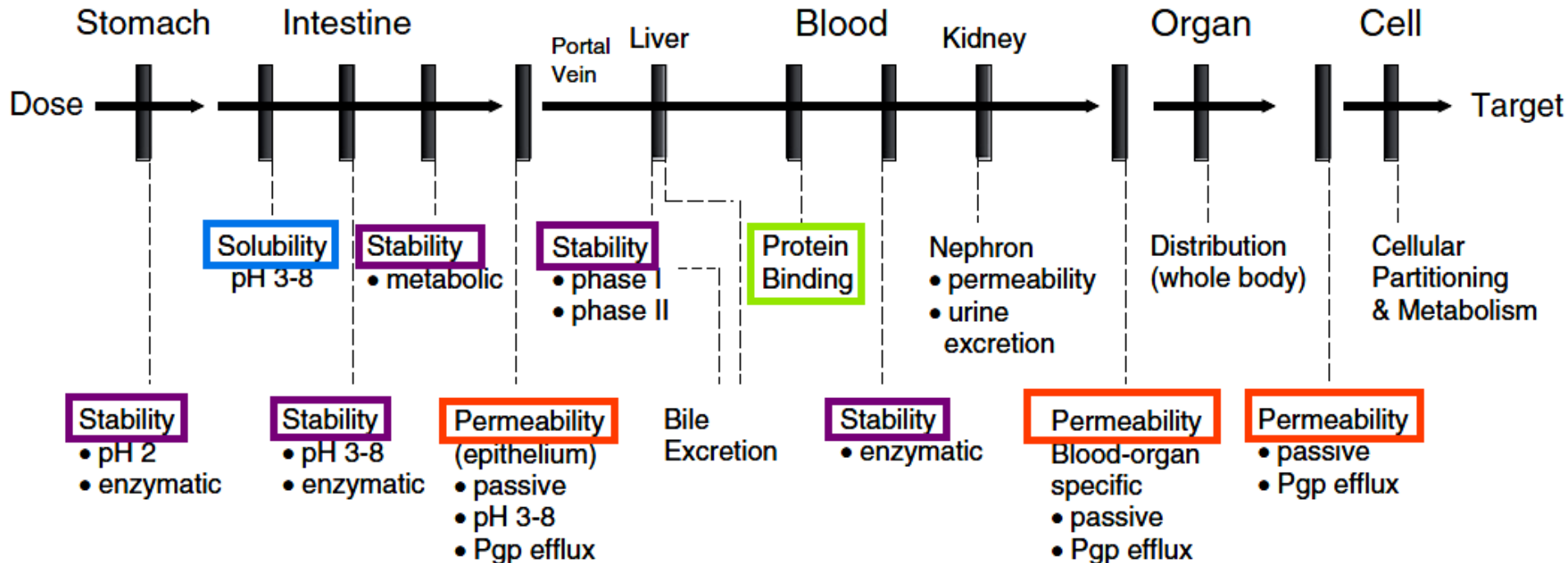


1. HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS.

CONTEXTUALIZACIÓN

Una vez que un fármaco es administrado sufre una serie de **desafíos** que dependen de su estructura y los que modifican su estructura

estabilidad
solubilidad
permeabilidad
unión a proteínas

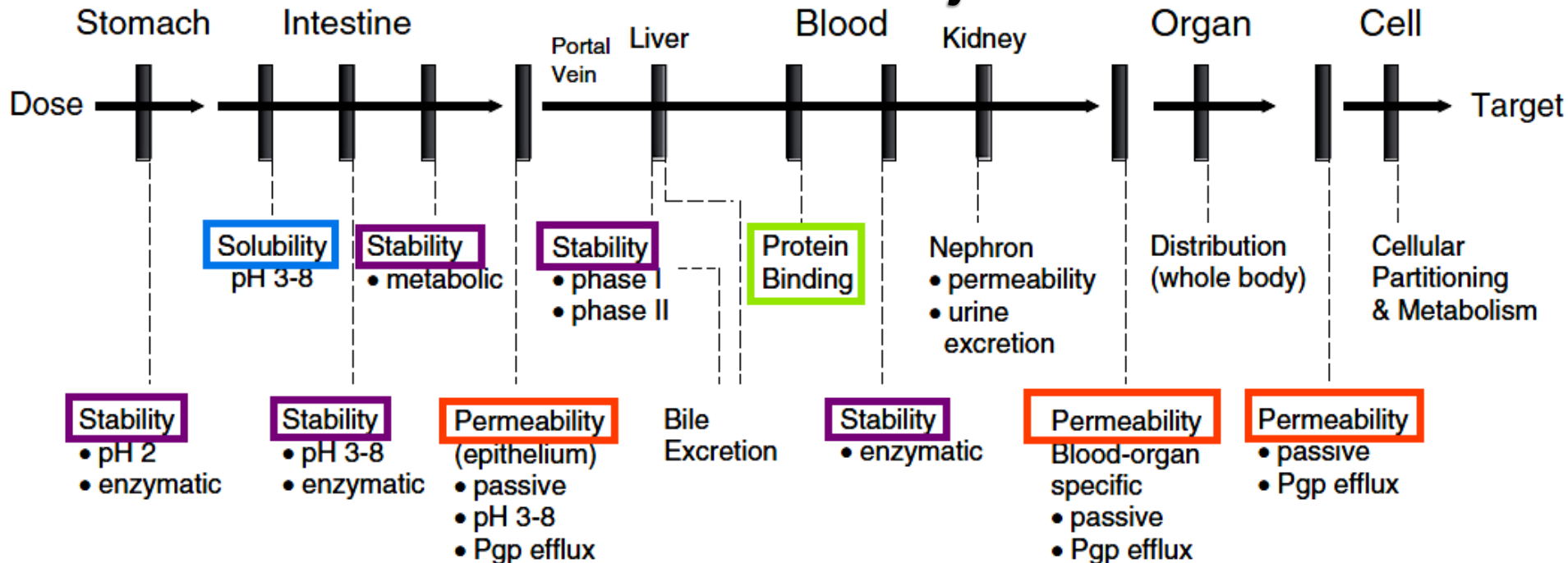


1. HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS.

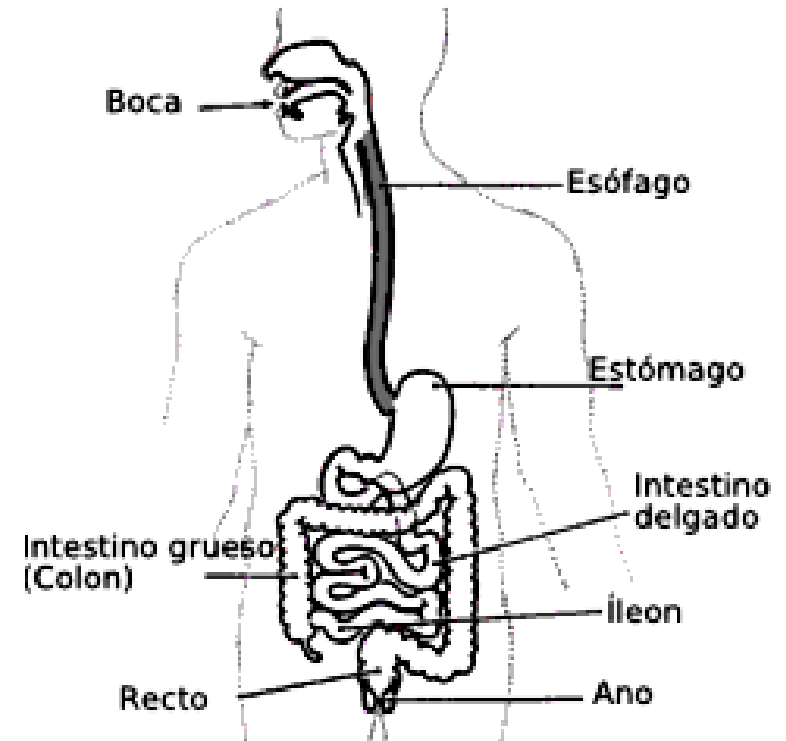
CONTEXTUALIZACIÓN

Desafíos

- *tracto gastrointestinal*
- *torrente sanguíneo*
- *hígado*
- *riñones*
- *barreras sangre-tejidos*
- *distribución en tejidos*



TRACTO GASTROINTESTINAL

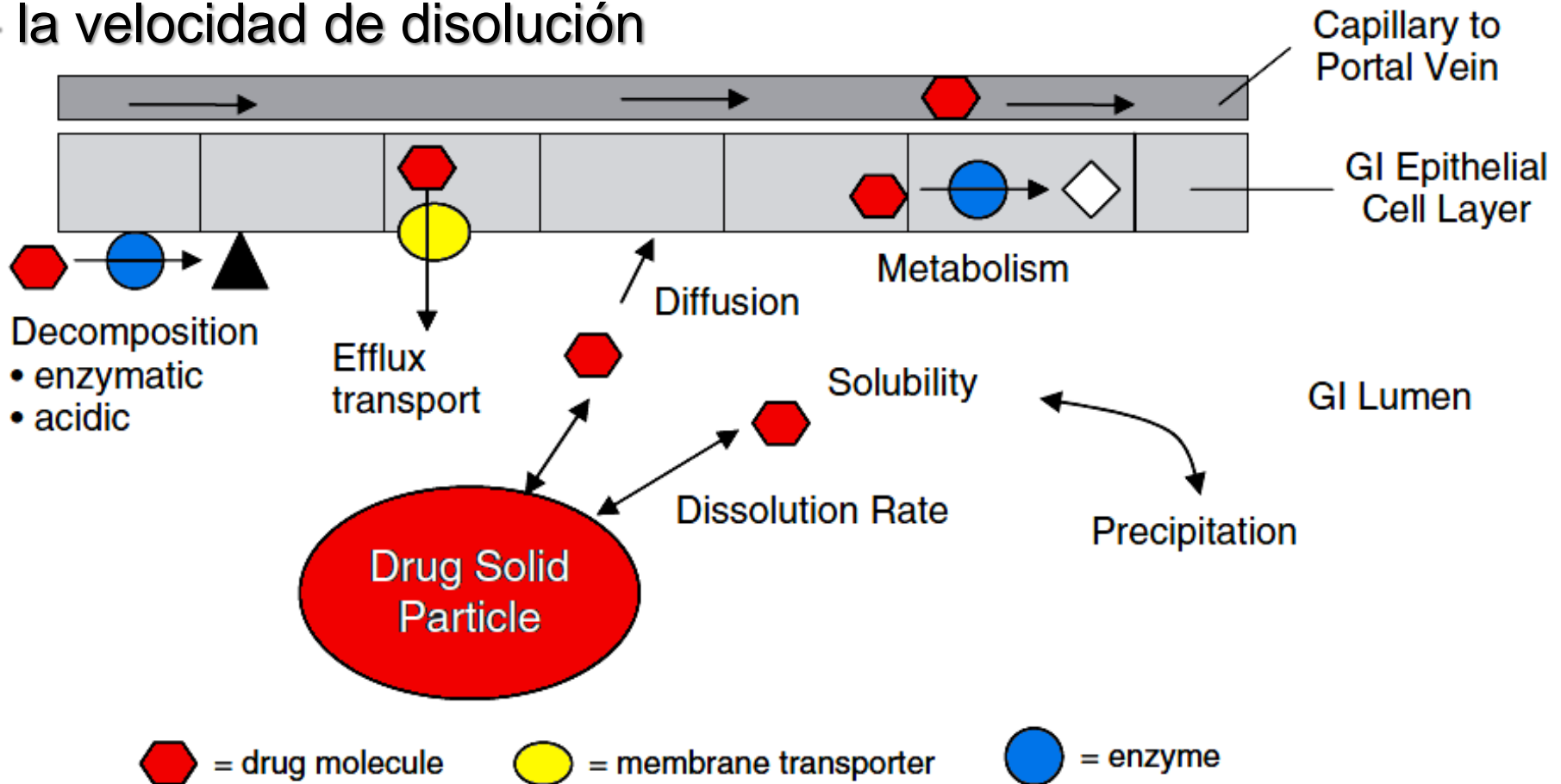


► pH Values and Transit Times of Gastrointestinal Tract Regions

GI tract region	Average pH, fasted	Average pH, fed	Transit time (h)
Stomach	1.4–2.1	3–7	0.5–1
Duodenum	4.4–6.6	5.2–6.2	
Jejunum	4.4–6.6	5.2–6.2	2–4
Ileum	6.8–8	6.8–8	

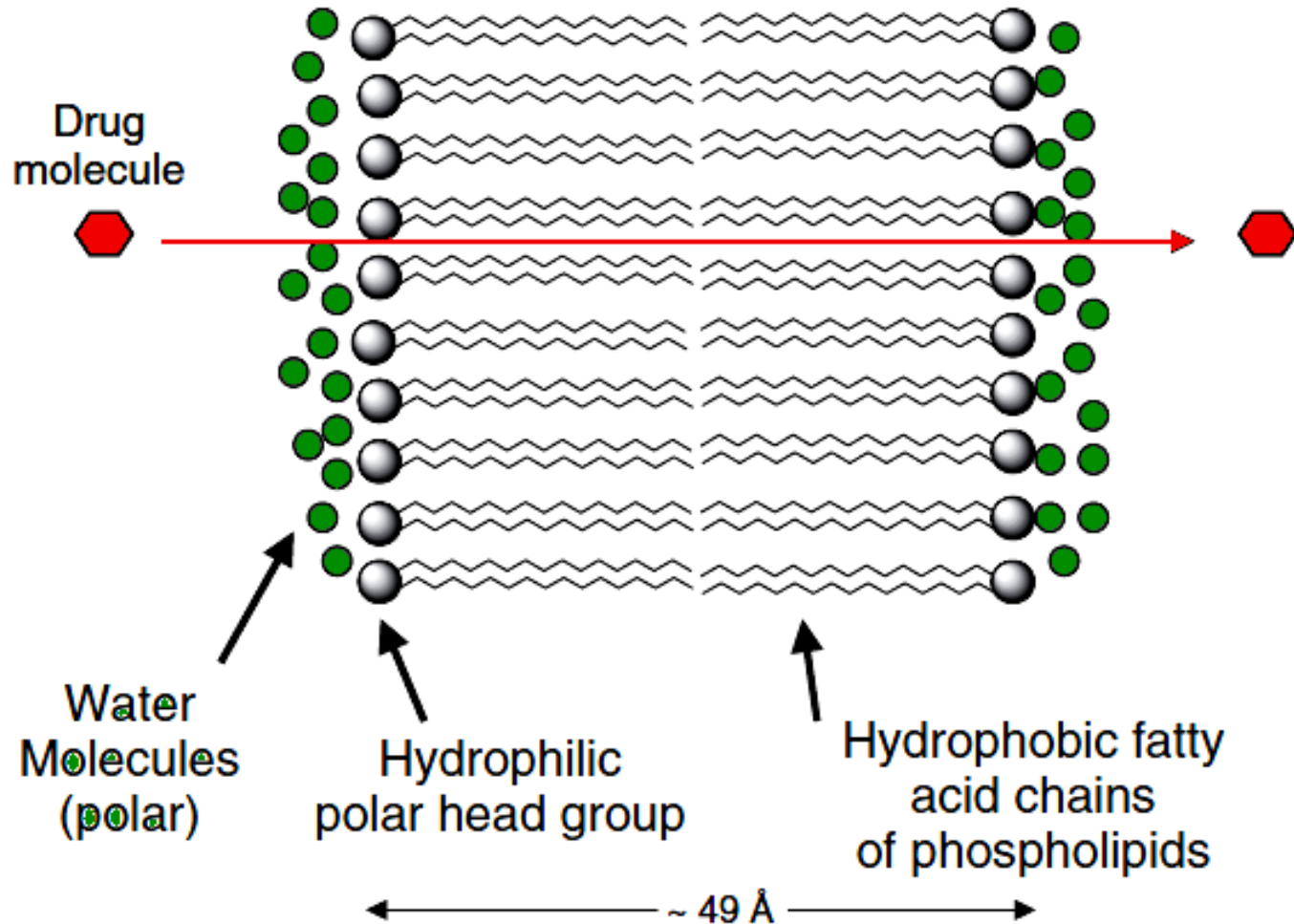
La disponibilidad del fármaco a través del tracto gastrointestinal depende de:

- los mecanismos de permeación (ingreso pasivo, ingreso activo, eflujo),
- la hidrólisis química (pH) y enzimática
- metabolismo por CYPs
- la velocidad de disolución



Ingreso pasivo (difusión pasiva) – uno de los mecanismos de permeación más importante para la mayoría de los fármacos

El $\log P$ es un descriptor relevante de este proceso

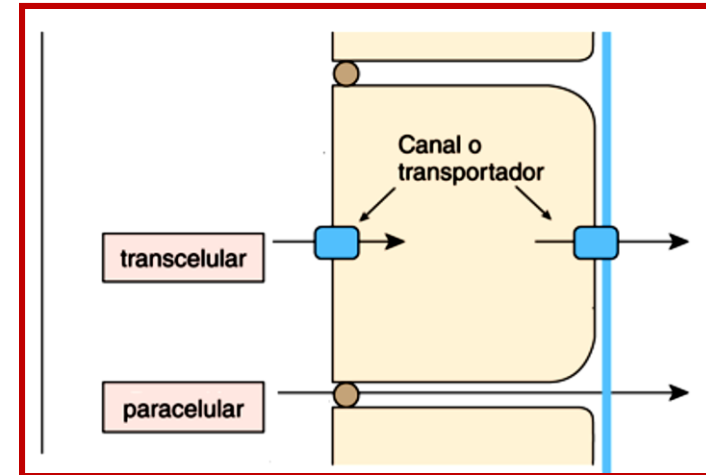


Ingreso activo – para ciertos compuestos que son ligandos de ciertos transportadores de membrana

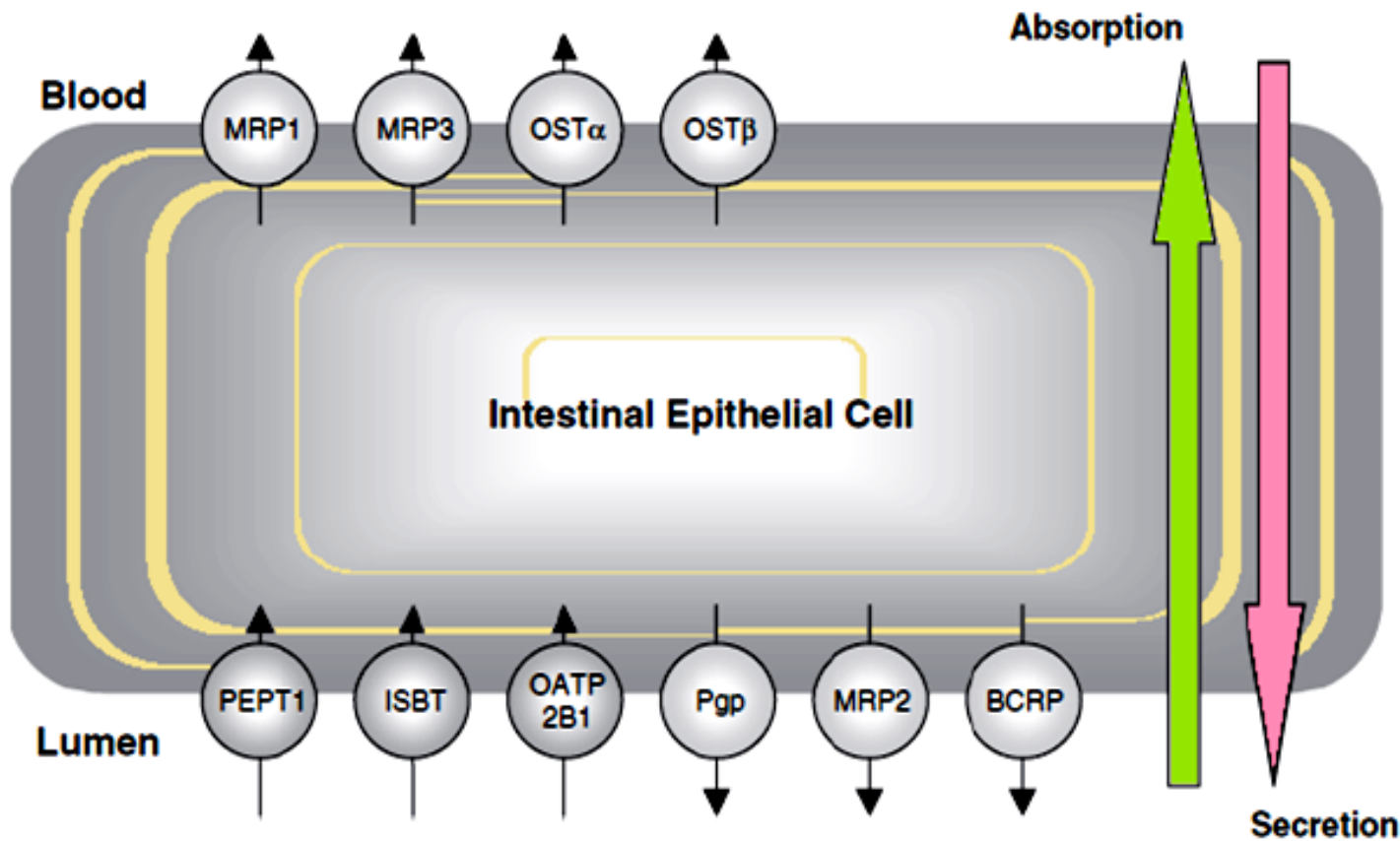
Otros transportadores realizan el eflujo de los compuestos fuera de las células – Uno de los más relevante es la glicoproteína P (P-glicoproteína, Pgp) log P es un descriptor relevante de este proceso

Pgp es un miembro de la familia de transportadores ABC (*ATP binding cassette*)
- TGI, BBB, hepatocitos, nefrón

Permeación paracelular – Surge con compuestos pequeños y polares



Endocitosis – Los compuestos son envueltos por la membrana, ingresando a la célula a través de vesículas



► **Transporters Affecting Gastrointestinal Absorption of Some Drugs**

Uptake

- Oligopeptide transporters (PEPT1, PEPT2)
- Organic anion transporters (OATP1, OAT1, OAT3)
- Organic cation transporters (OCT1)
- Bile acid transporters (NTCP)
- Nucleoside transporters
- Vitamin transporters
- Glucose transporters (GLUT1)

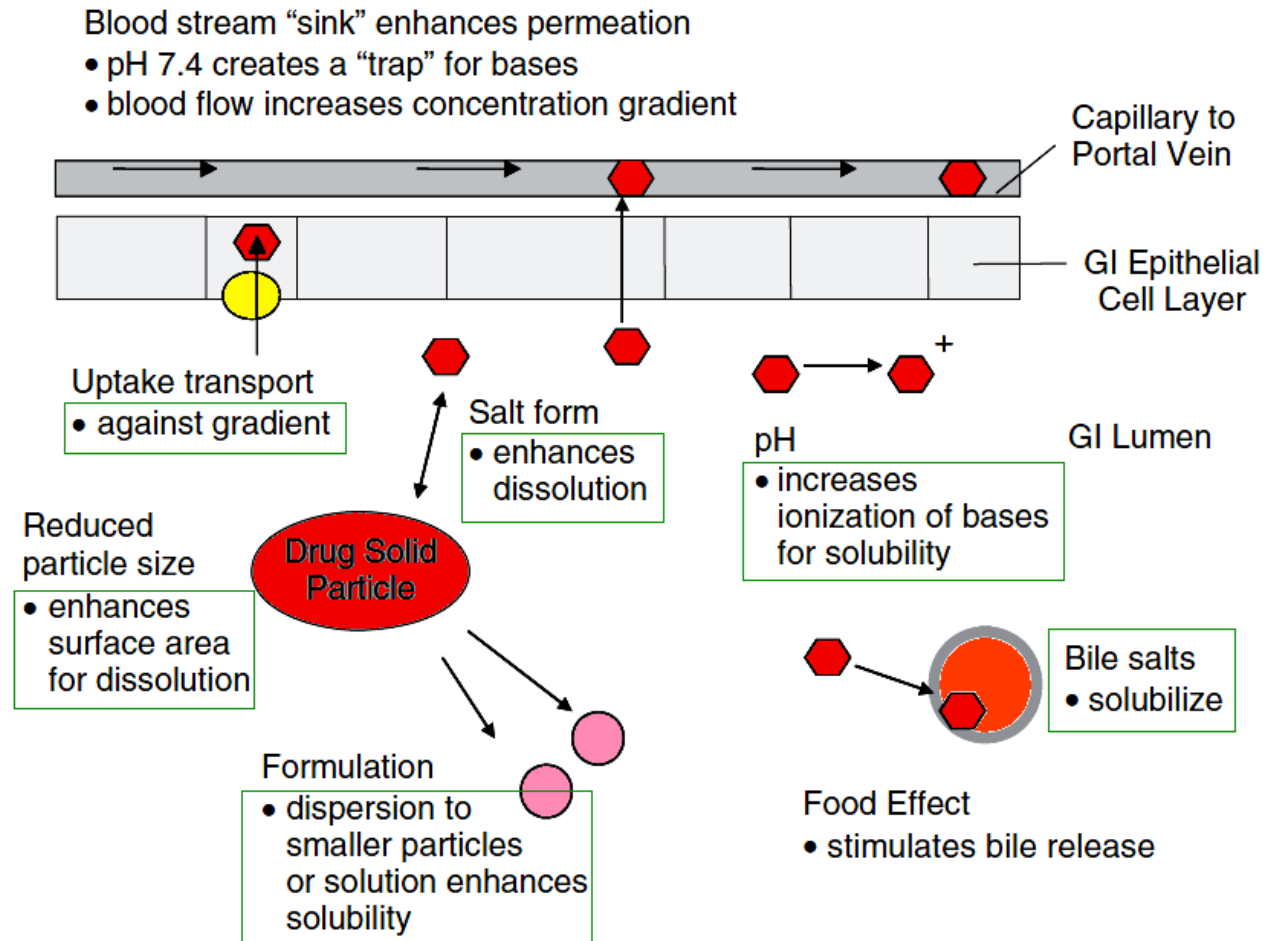
Efflux

- P-glycoprotein (Pgp, MDR1)
- Breast cancer resistance protein (BCRP)

Hidrolisis enzimática – ésteres, amidas y carbamatos suelen ser susceptibles a enzimas presentes en el lumen intestinal

Metabolismo por CYP – La isoforma Citocromo P450 3A4 es la mayor enzima metabolizante de las células epiteliales. CYP3A4 tiene especificidad por sustratos similar a Pgp. Las dos actúan en forma concertada

Solubilización –



TORRENTE SANGUÍNEO

Hidrólisis enzimática *colinesterasa, aldolasa, lipasa, dehidropeptidasa, alcalino- y ácido-fosfatasa, glucuronidasa, fenol-sulfatasa, dehidrogenasa*

Unión a proteínas plasmáticas

- *BSA (dos sitios de unión a fármacos ácidos, p.ej. ibuprofeno)*
- *Glicoproteína α 1-ácido (unión a fármacos básicos, p.ej. lignocaína y disopiramida)*
- *Lipoproteínas (unión no-específica a fármacos lipofílicos)*

Efectos:

- Sólo el fármaco “libre” permea a los tejidos. Habrá un equilibrio fármaco en tejido - fármaco libre - fármaco unido a proteína plasmática
- Sólo el fármaco “libre” permea al hígado y riñones para la eliminación. Alta unión a proteínas incrementa vida media

Unión a glóbulos rojos

HÍGADO

Metabolismo

Función: transformar al xenobiótico en un compuesto más polar para que se distribuya a la bilis y orina.

Fase I: produce cambios en la molécula (p.ej. hidroxilación), que suele ser oxidativo.

Fase II: adición de grupos polares a las posiciones oxidadas u otras subestructuras.

Excreción biliar

Una porción de los metabolitos y el fármaco sin modificar se transfiere a la bilis por difusión pasiva o transporte activo a través de los canalículos de la bilis.

Luego la bilis es secretada al intestino y ciertos metabolitos y fármaco sin modificar son reabsorbidos desde el lumen intestinal (circulación enterohepática).

RIÑONES

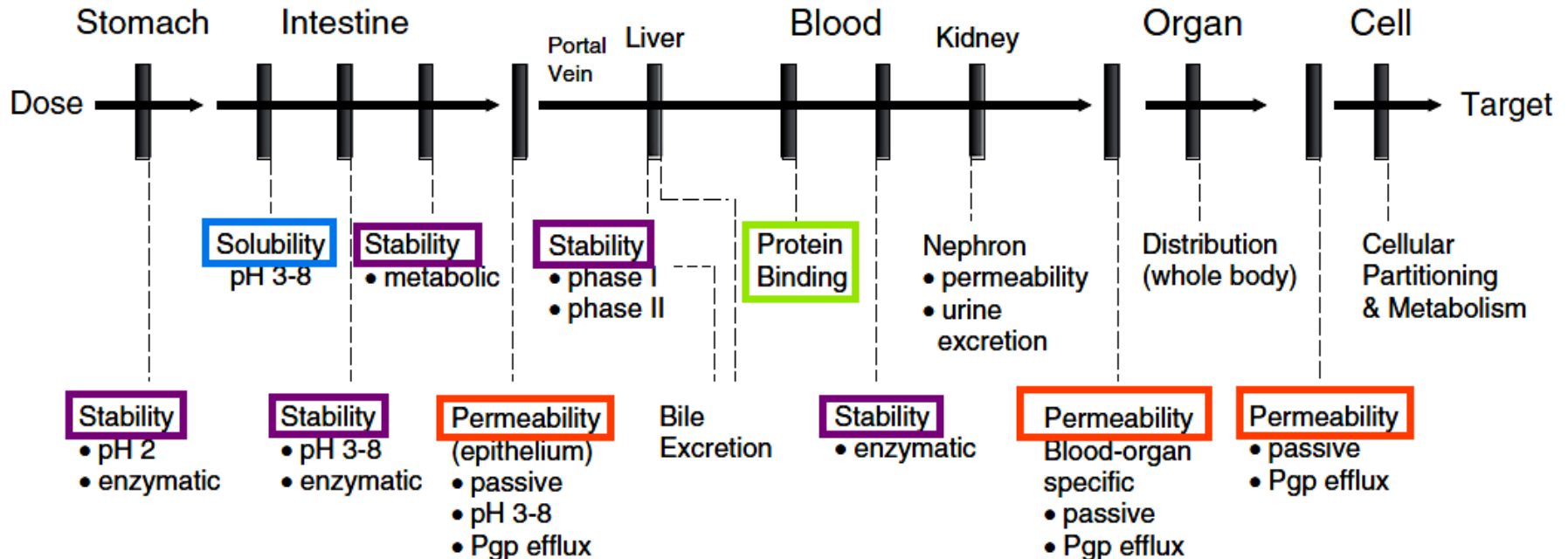
BARRERAS SANGRE-TEJIDOS

- Placenta
- Testículos
- Cerebro (BBB)

► pH Values of Physiological Fluids and Organs

Physiological fluid	pH
Blood	7.4
Stomach	1–3
Small intestine	5.5–7
Saliva	6.4
Cerebrospinal fluid	7.4
Muscle	6
Urine	5.8

DISTRIBUCIÓN EN TEJIDOS



Baja absorción, propio de la baja solubilidad o permeabilidad

Alta eliminación, propio del metabolismo

Eliminación por hidrólisis en el TGI o la sangre

Eflujo que participa en muchas membranas y está incrementada en hígado y riñones

Alta unión a proteínas que limita la cantidad de fármaco-libre en la diana biológica

Pobre penetración por la barrera sangre-órgano donde está la diana

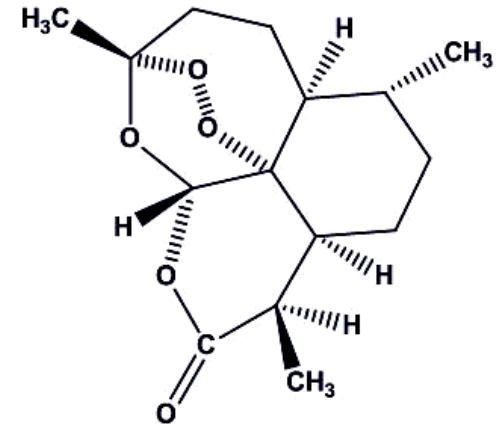
Alto volumen de distribución debido a la lipofilicidad

Cada uno de estos factores usualmente puede ser mejorado por los químico-médicos a través de modificaciones estructurales

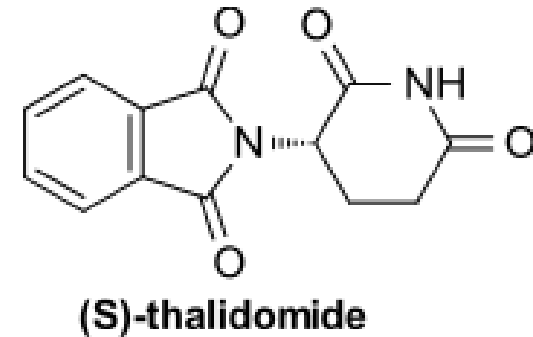
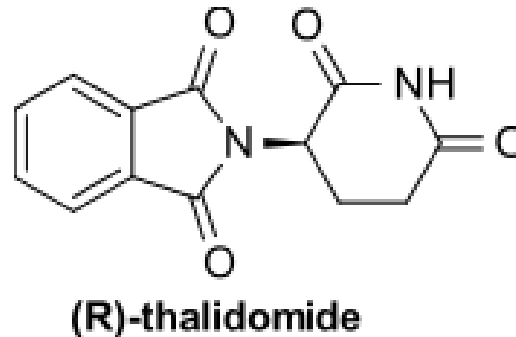
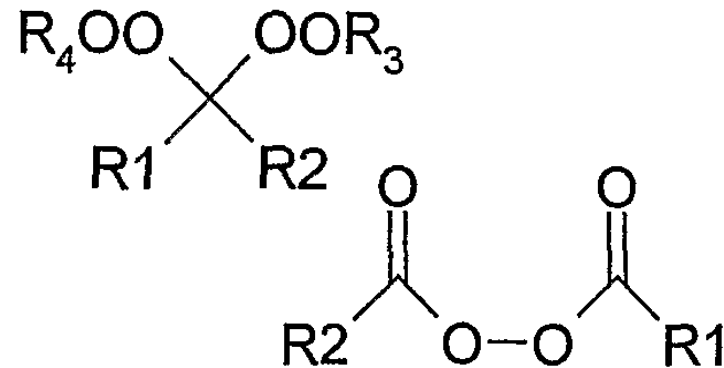
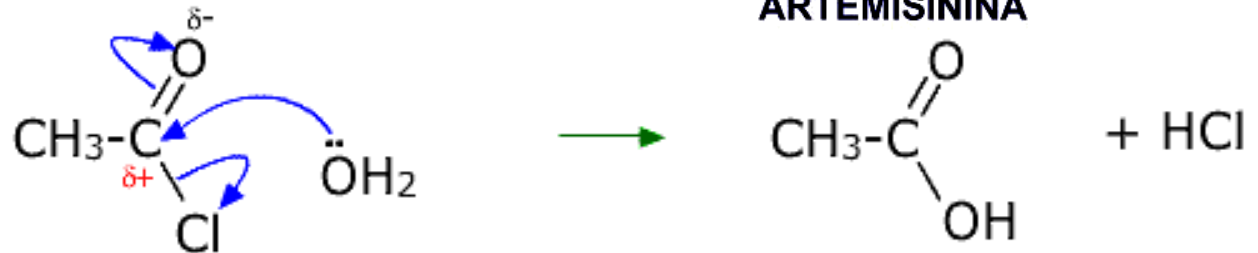
EXISTEN GRUPOS FUNCIONALES O MOLÉCULAS IDEALES PARA FÁRMACOS?

Los grupos funcionales presentes en los potenciales fármacos deben cumplir los siguientes requerimientos:

- Estable
 - frente a hidrólisis
 - frente a epimerización
 - frente a luz/calor



ARTEMISININA

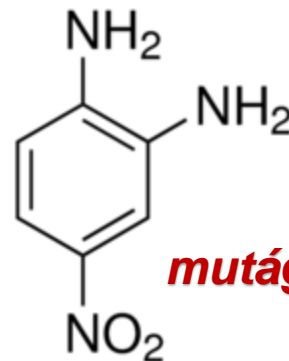


EXISTEN GRUPOS FUNCIONALES O MOLÉCULAS IDEALES PARA FÁRMACOS?

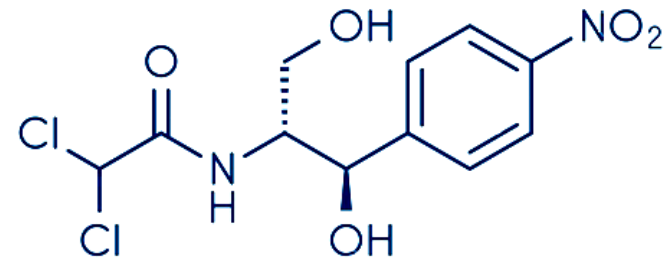
Los grupos funcionales presentes en los potenciales fármacos deben cumplir los siguientes requerimientos:

- Estable
 - frente a hidrólisis
 - frente a epimerización
 - frente a luz/calor

- No tóxico
 - no nitro



mutágeno!!!



EXISTEN GRUPOS FUNCIONALES O MOLÉCULAS IDEALES PARA FÁRMACOS?

Los grupos funcionales presentes en los potenciales fármacos deben cumplir los siguientes requisitos:

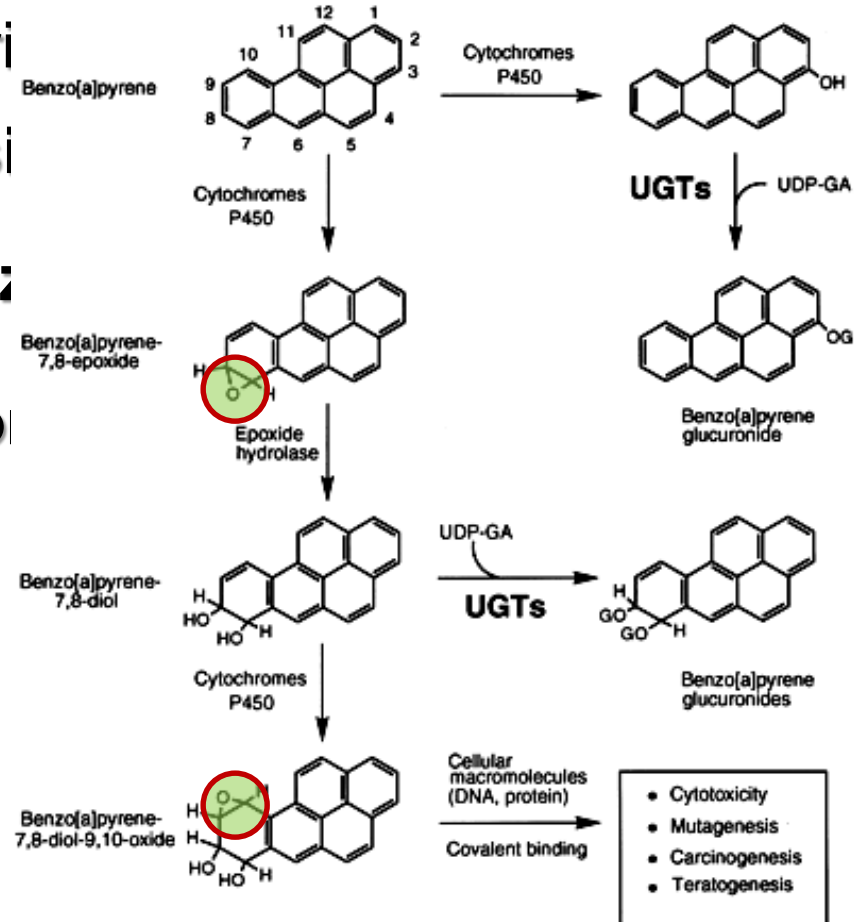
- Estable

- frente a hidrólisis
- frente a epimerización
- frente a luz/calor

- No tóxico

- no nitro

centros no electrofílicos

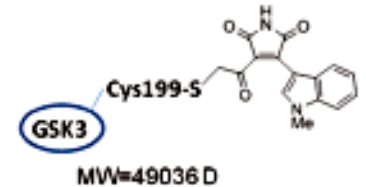
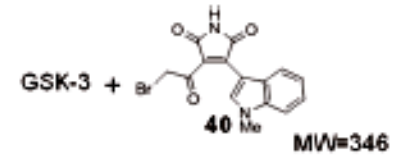


EXISTEN GRUPOS FUNCIONALES O MOLÉCULAS IDEALES PARA FÁRMACOS?

Los grupos funcionales presentes en los potenciales fármacos deben cumplir los siguientes requerimientos:

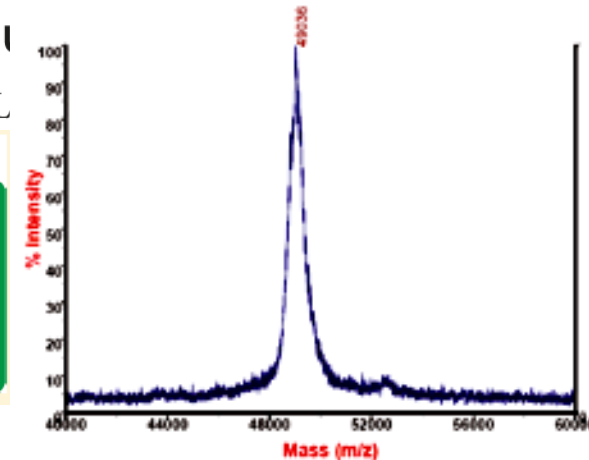
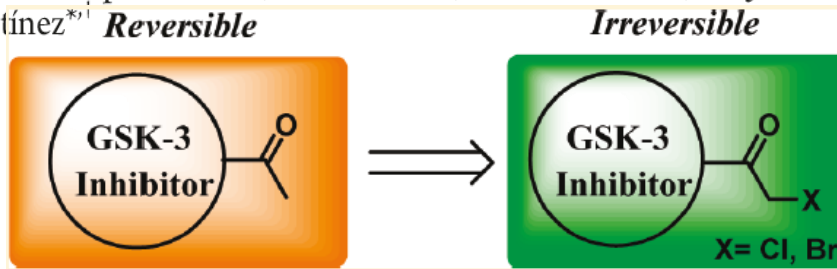
Journal of
**Medicinal
Chemistry**

| *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4042–4056

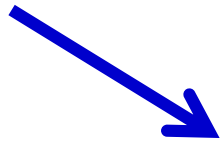


Switching Reversibility to Irreversibility in Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors: Clues for Specific Design of New Compounds

Daniel I. Perez,[†] Valle Palomo,[†] Concepción Pérez,[†] Carmen Gil,[†] Pablo D. Dans,[†] F. Javier L. Santiago Conde,[†] and Ana Martínez^{*,†}



- No tóxico



centros no electrofílicos