

# 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**

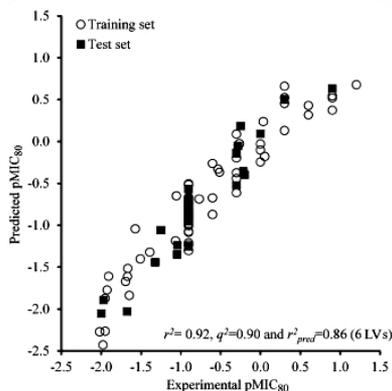
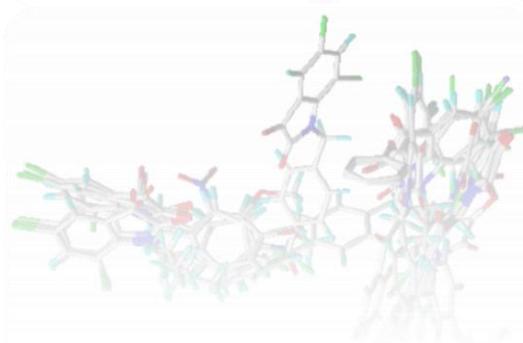
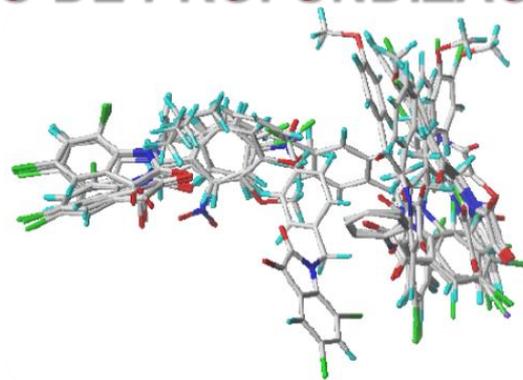


Figure 3. Predicted vs. Experimental values of pMIC<sub>80</sub> according to the best descriptor-based QSAR model.



**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 ( $\pi$ ).

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 ( $\sigma$ ), constantes de Taft ( $\sigma^*$ ,  $\sigma^0$ ), 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**



### Navegación

- 🏠 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***



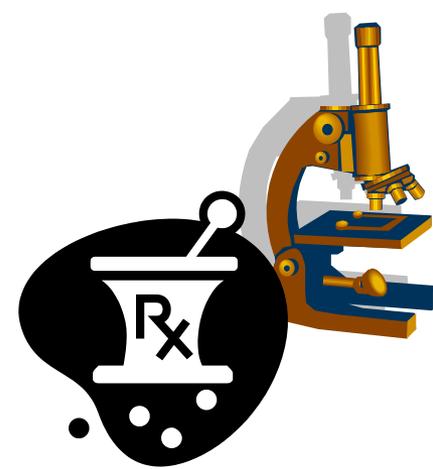
- ***Medicamentos***
- ***Agentes Fitosanitarios***



**PRODUCTO  
BIOLÓGICAMENTE  
ACTIVO**



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

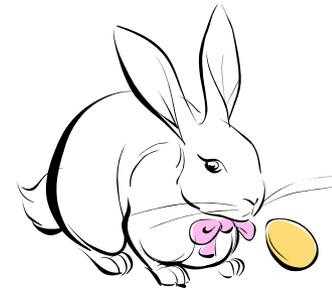


**Estudios de toxicidad**

**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.

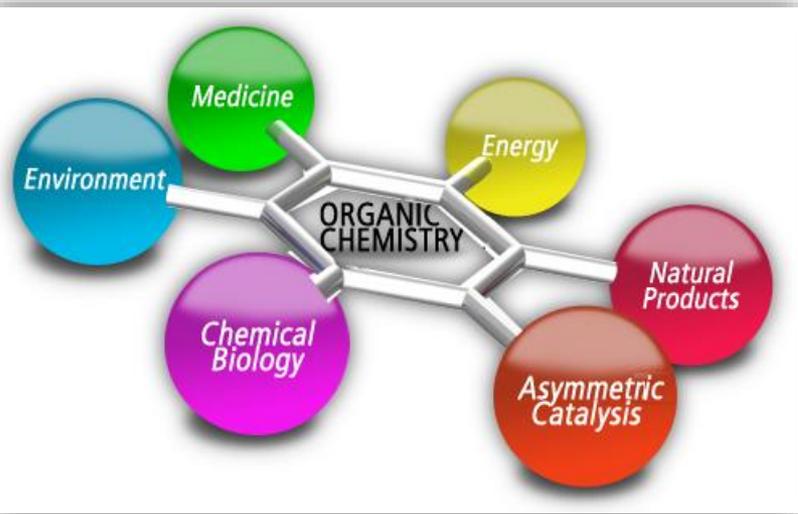
**PRODUCCIÓN DE  
COMPUESTOS  
BIOLÓGICAMENTE  
ACTIVOS**

**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.

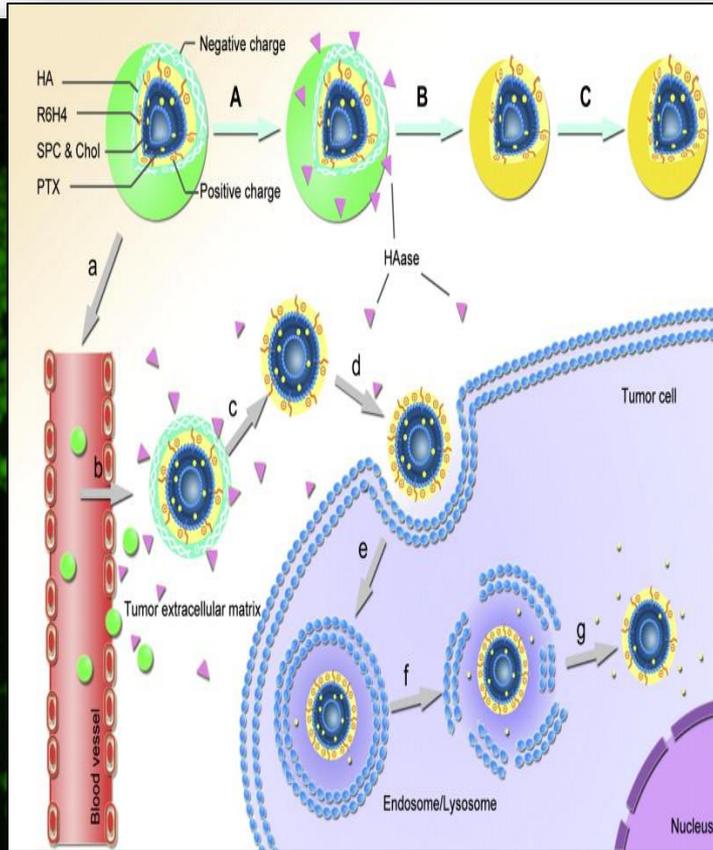
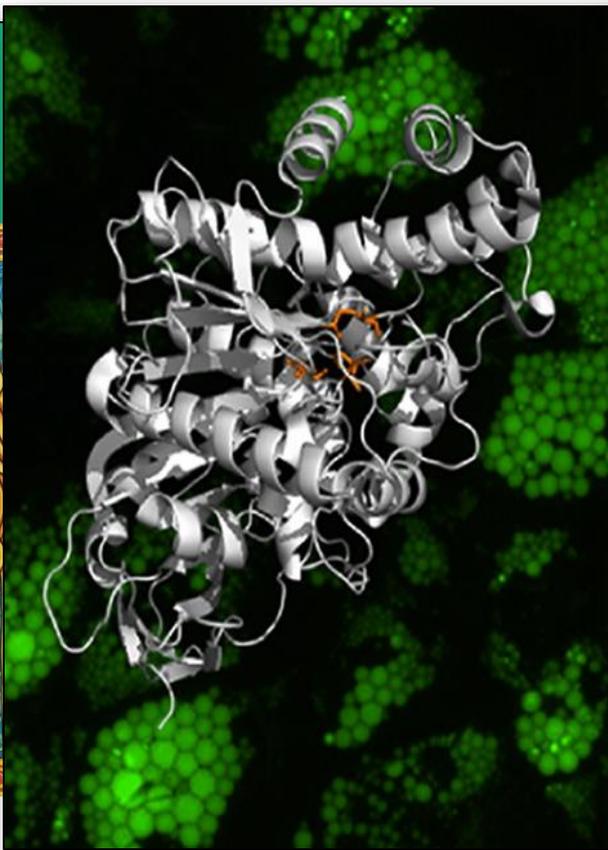
Otros átomos aparecen en los compuestos orgánicos.

A periodic table of elements where the elements in the first two columns (Li, Be, Na, Mg, K, Ca, Rb, Sr, Cs, Ba) and the elements in the last six columns (B, C, N, O, F, Ne; Al, Si, P, S, Cl, Ar; Ga, Ge, As, Se, Br, Kr; In, Sn, Sb, Te, I, Xe; Tl, Pb, Bi, Po, At, Rn) are highlighted in red. The elements in the middle columns (Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, and the lanthanide and actinide series) are in grey. Carbon (C) is specifically highlighted in a darker red.



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  
FAMARCOCINÉTICA**

**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.

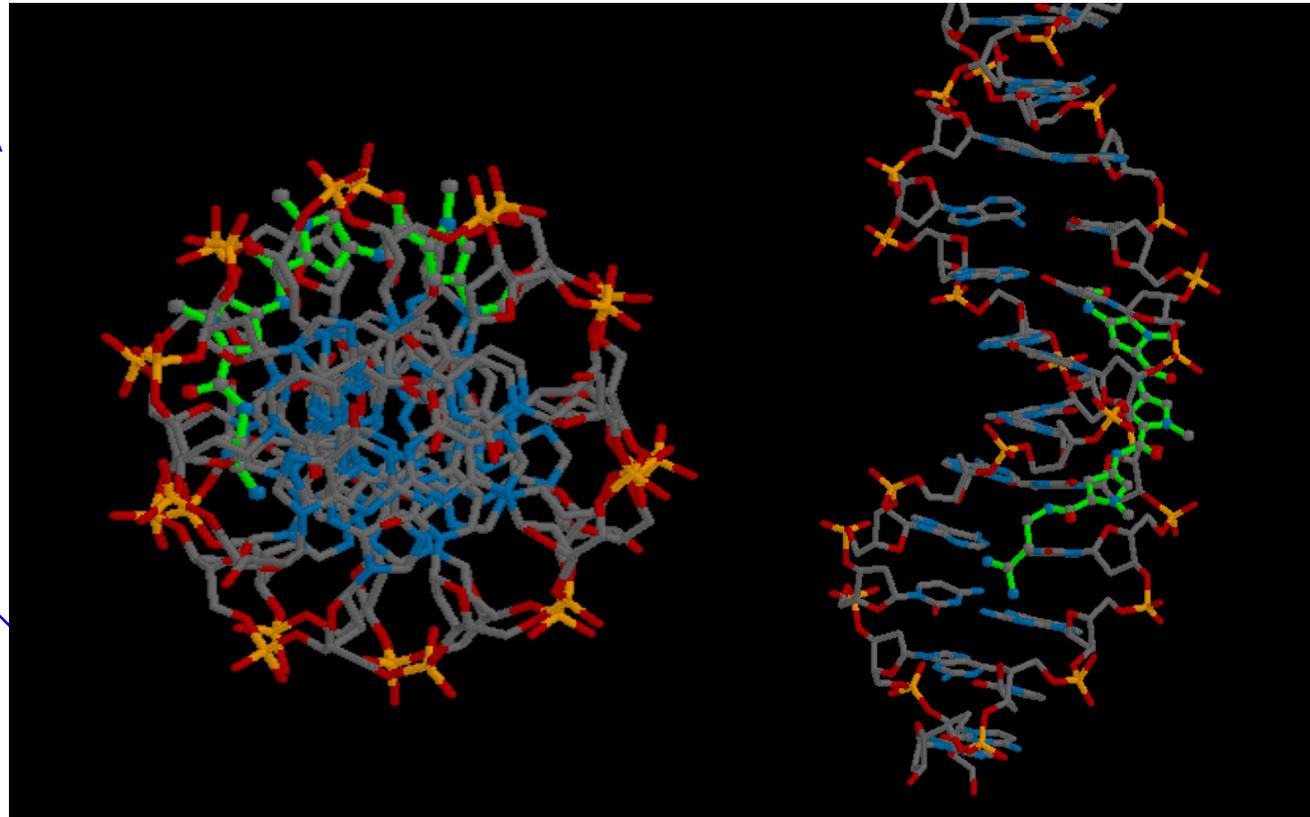
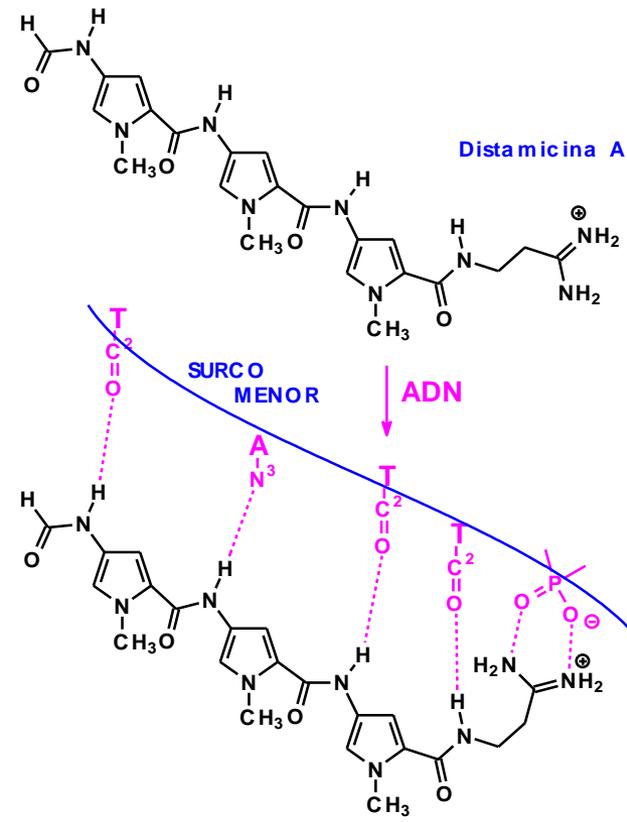
Por ejemplo (entre muchas otras):

Interacción con bio-receptores

Interacción con ADN

Mimetismo de bio-moléculas

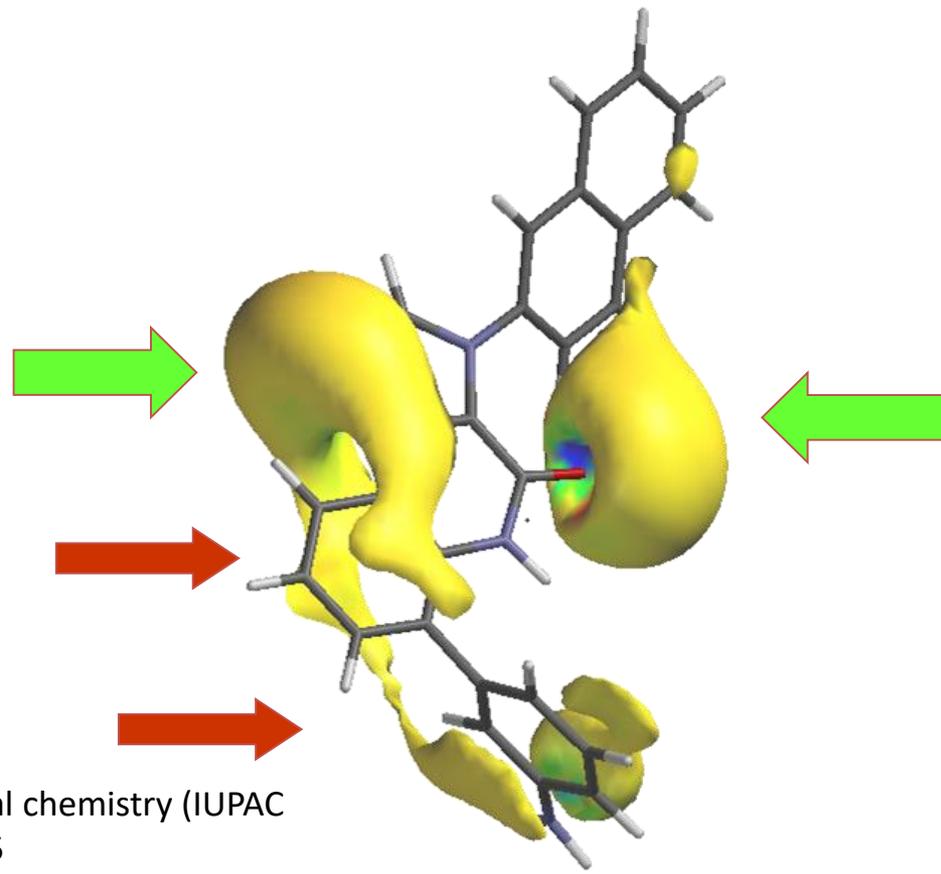
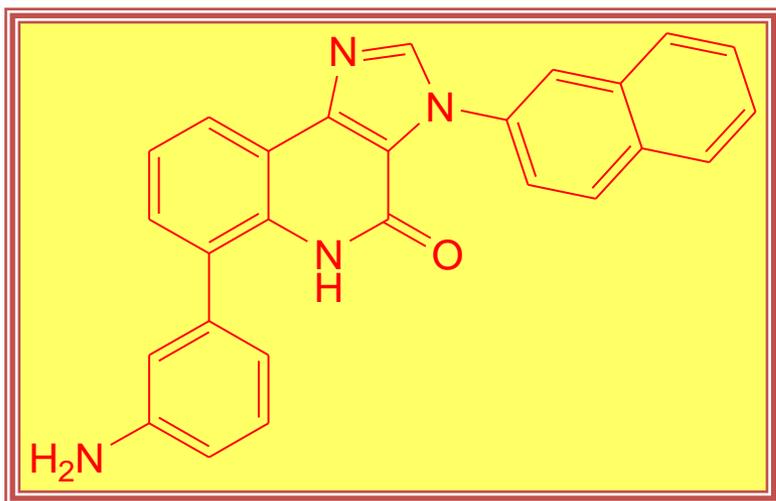
etc.



## 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

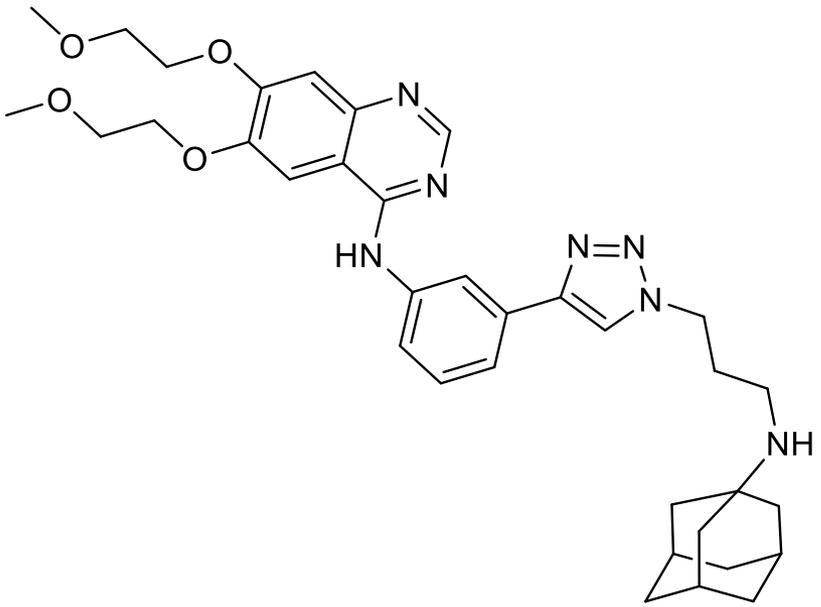
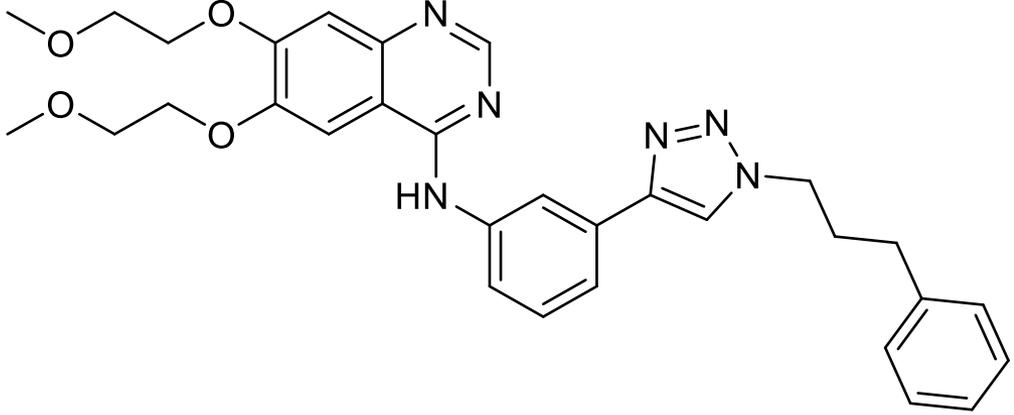
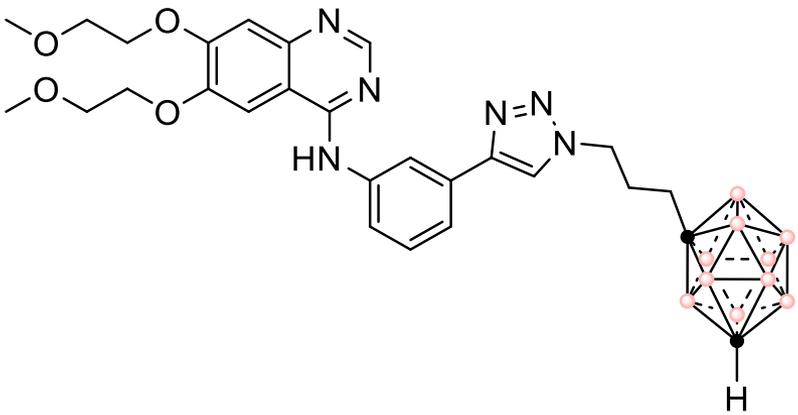
El farmacóforo no es una molécula real, sino que es un concepto abstracto que representa las diferentes capacidades de interacciones moleculares de un grupo de compuestos con el sitio de acción.



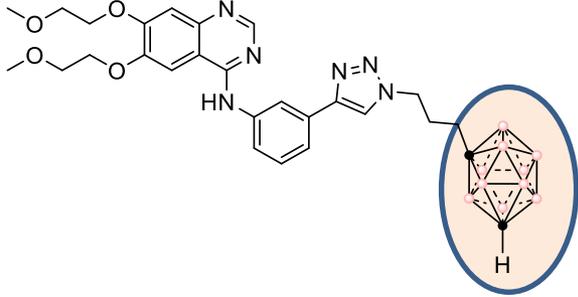
Ehrlich, P. (1909) Ueber den jetzigen Stand der  
Chemotherapie. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 17–47

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

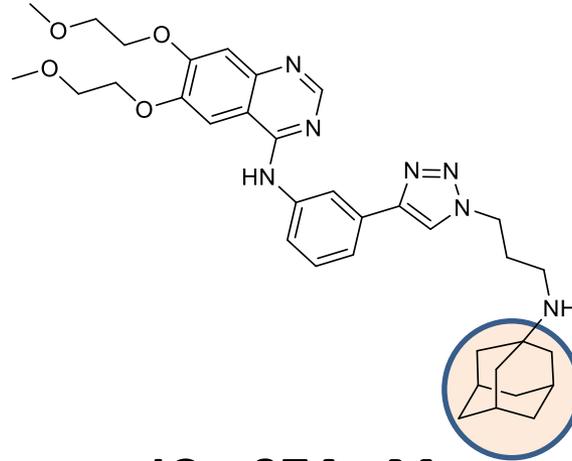
**FARMACÓFORO:**



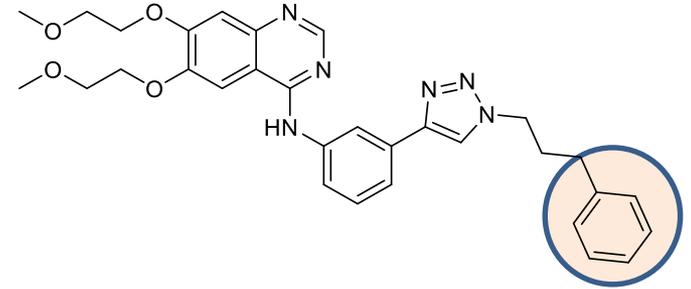
# FARMACÓFORO:



**IC<sub>50</sub> 2 nM**

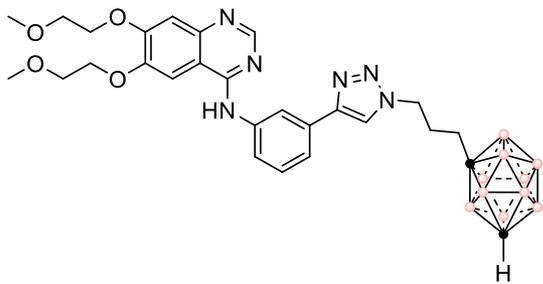


**IC<sub>50</sub> 974 nM**

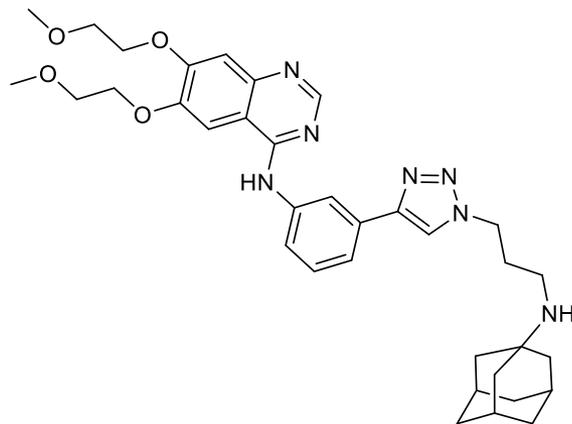
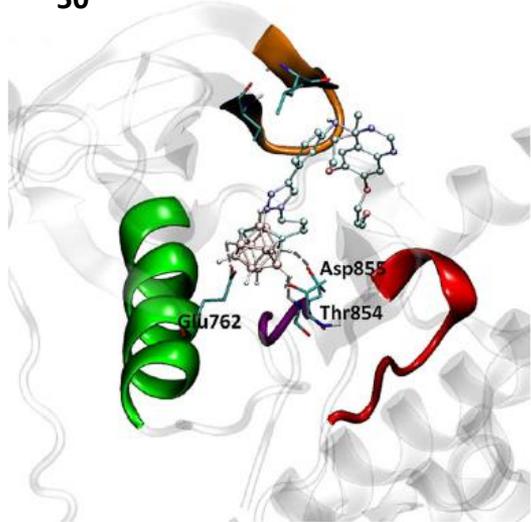


**IC<sub>50</sub> 2340 nM**

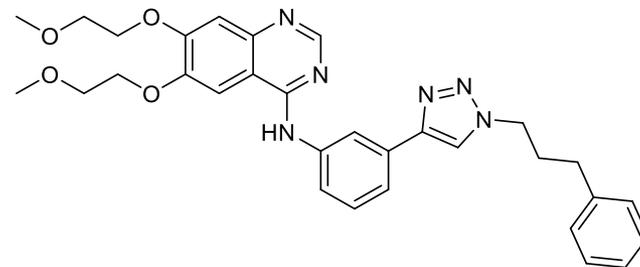
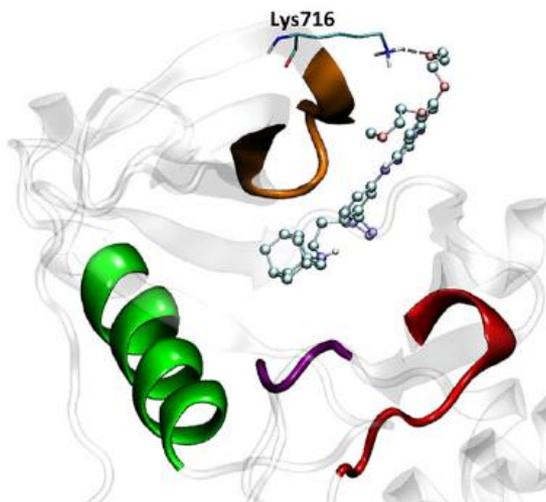
Actividad biológica  
medida sobre EGFR



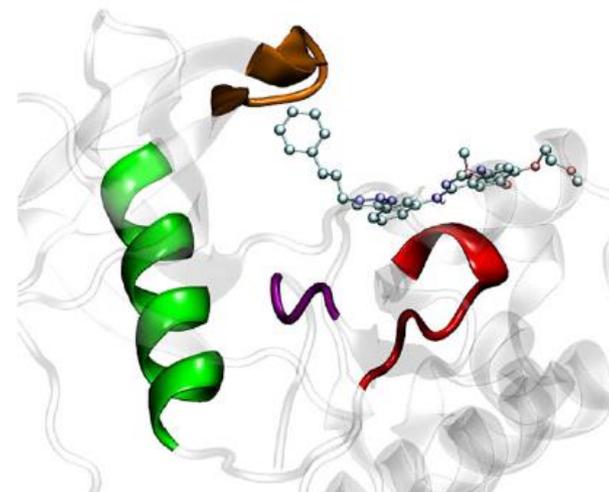
**IC<sub>50</sub> 2 nM**



**IC<sub>50</sub> 974 nM**



**IC<sub>50</sub> 2340 nM**

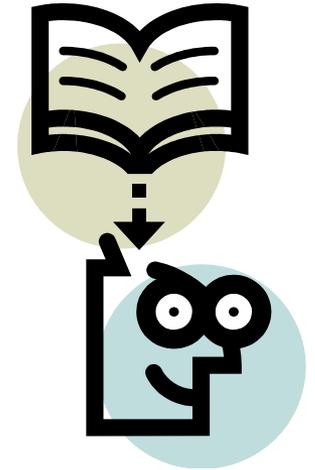


## ¿Por qué interesa estudiar el mecanismo de acción de un fármaco?

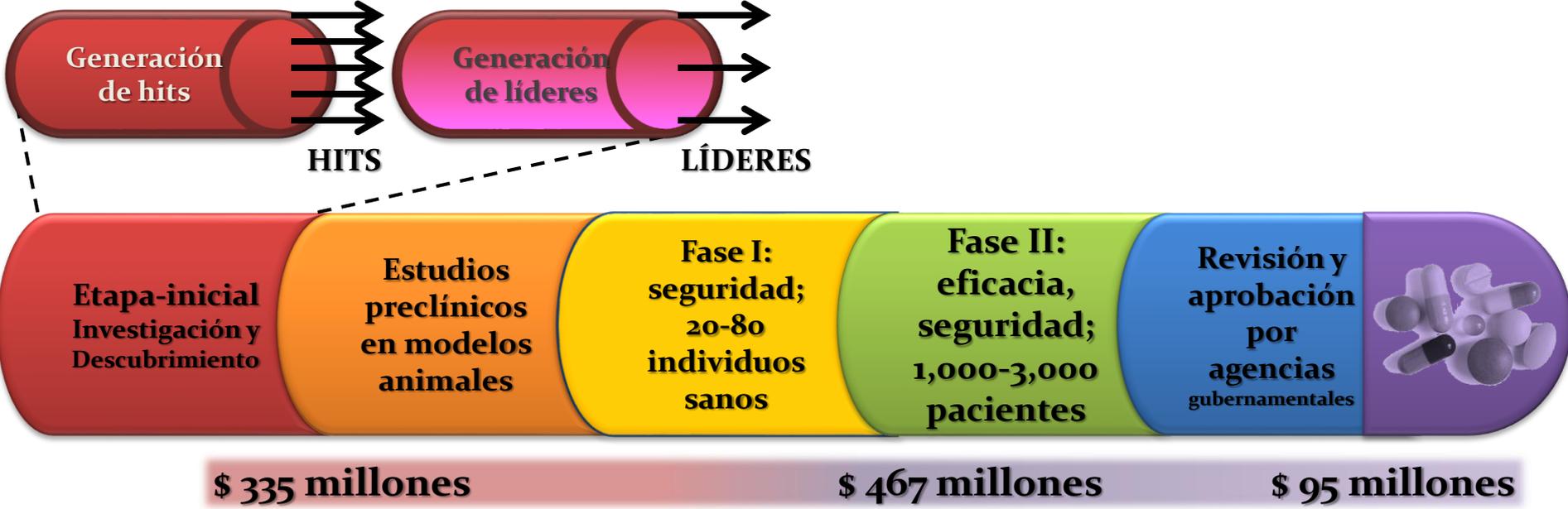
Si se conoce exactamente la forma por la que un compuesto ejerce su acción farmacológica es posible conseguir un diseño óptimo y racional de NUEVAS SERIES de compuestos

## ¿Por qué interesa conocer el Farmacóforo?

Por el mismo motivo ....



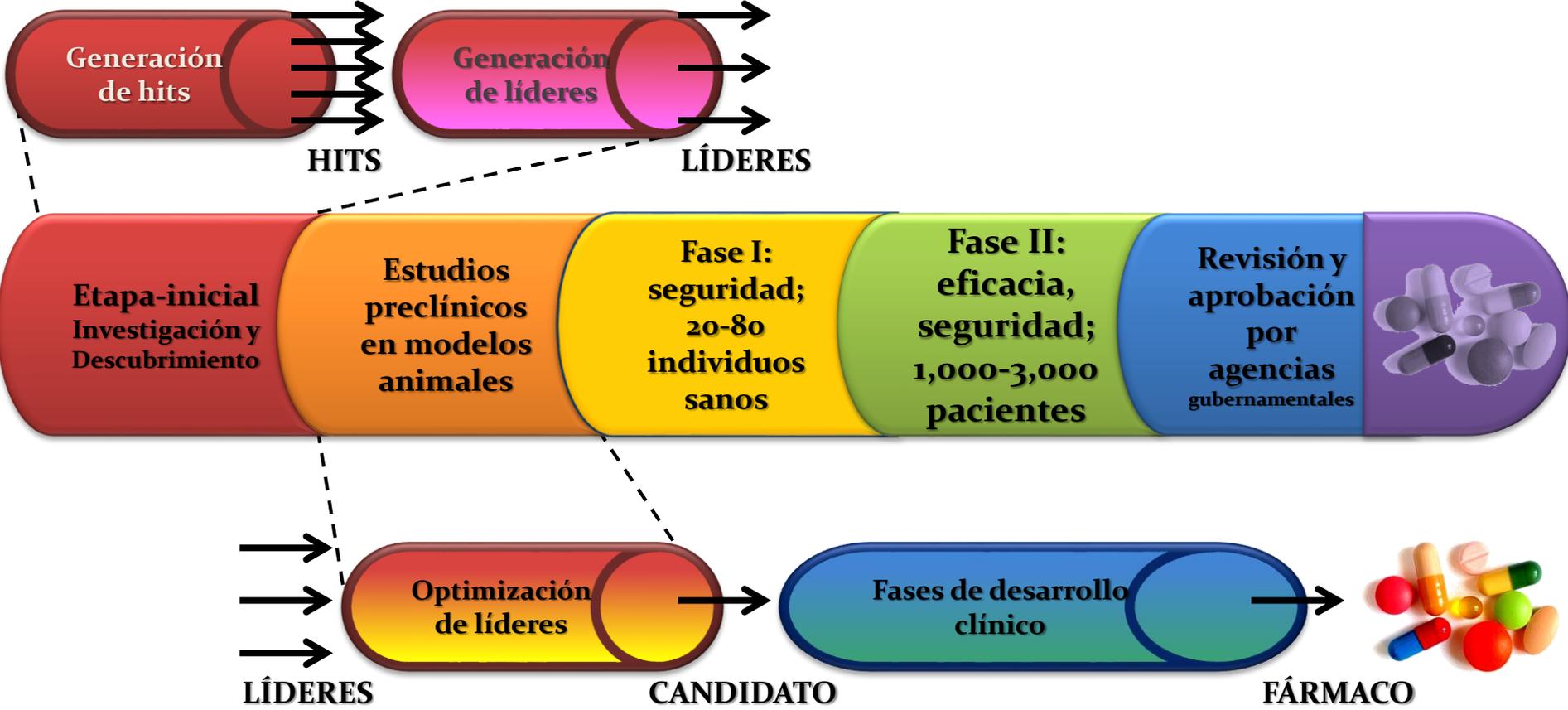
# Flujograma del Descubrimiento de Fármacos



**% 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”

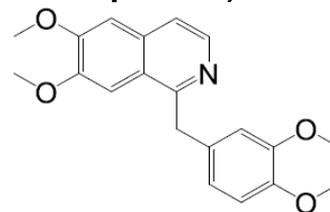
# Fuente de generación de moléculas “Hits”

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

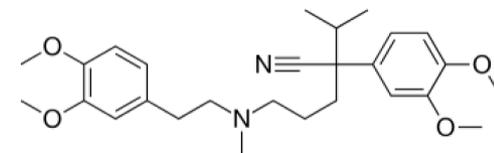
# Fuente de generación de moléculas “Hits”

**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



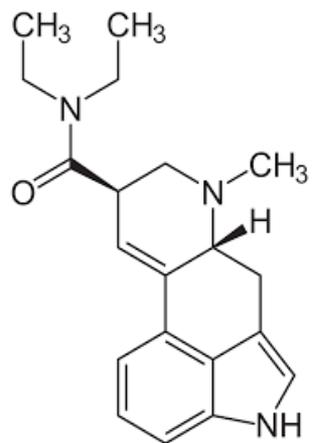
A partir de la síntesis de la Papaverina por Mannich en 1927, se preparó un extenso número de análogos estructurales, entre ellos el **VERAPAMILIO**, un análogo de cadena abierta con actividad antirrítmica



# 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”

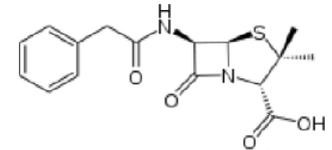


# Fuente de generación de moléculas “Hits”

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.

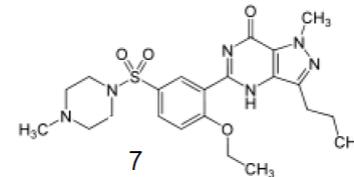
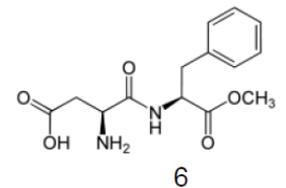
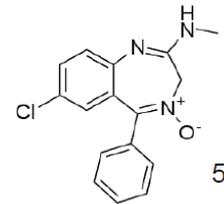


# Fuente de generación de moléculas “Hits”

**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)

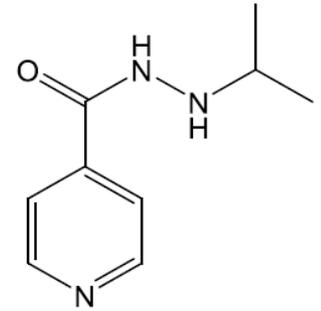


# Fuente de generación de moléculas “Hits”

## 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**

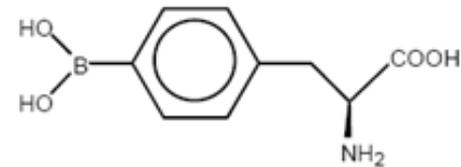


# Fuente de generación de moléculas “Hits”

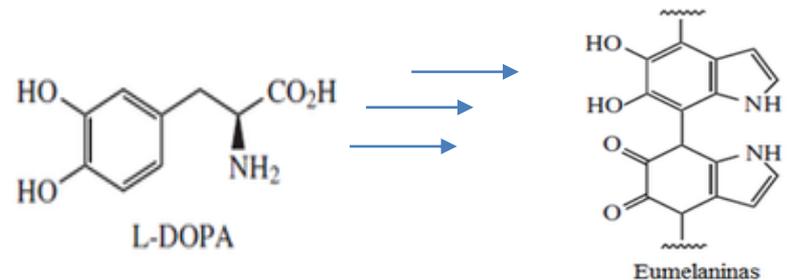
Desarrollo basado en el conocimiento molecular del origen bioquímico de la patología

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

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



L-BPA



L-DOPA

Eumelaninas

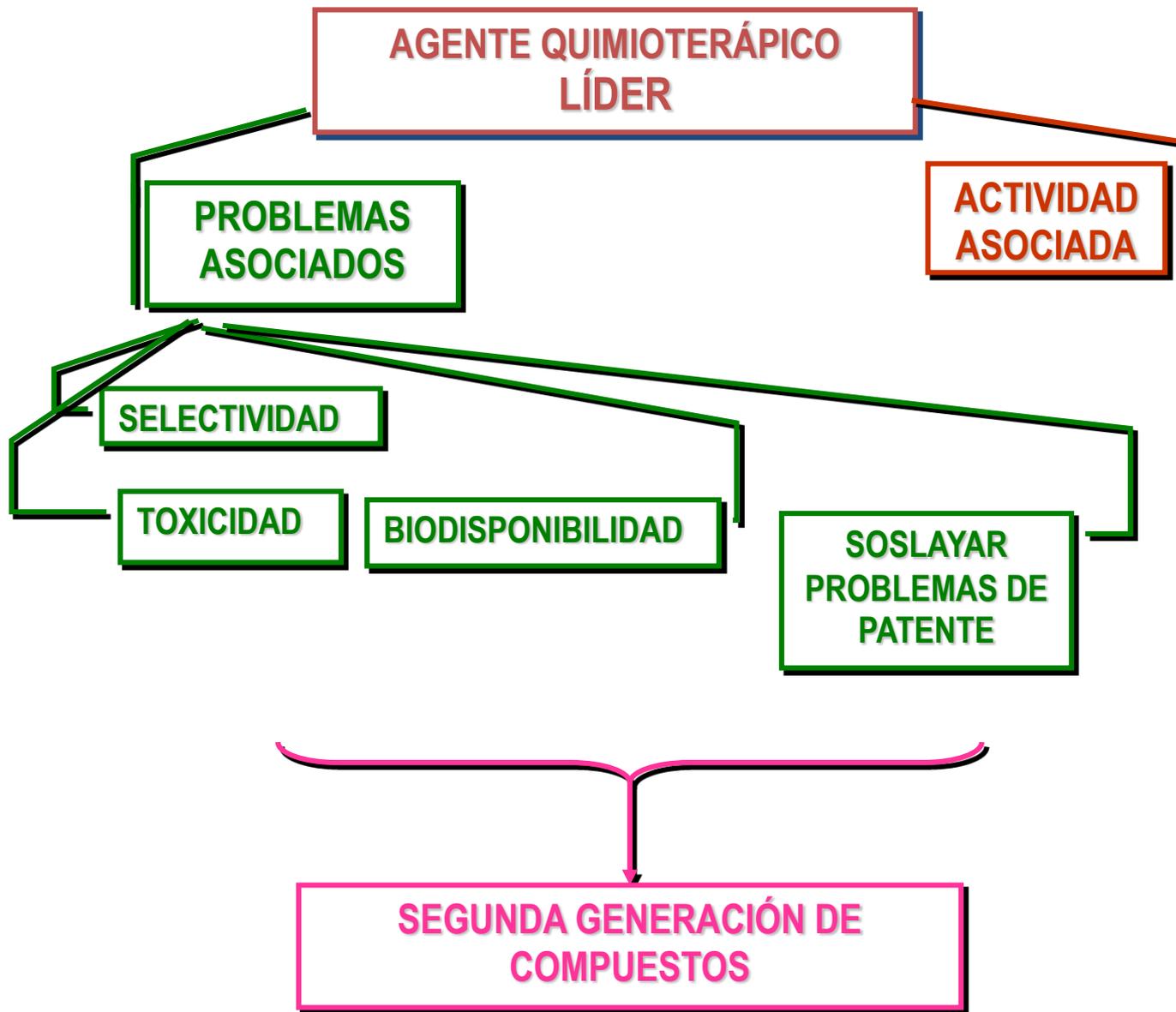
## HEALTH AND MEDICINE

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

Takahiro Nomoto<sup>1\*†</sup>, Yukiya Inoue<sup>1†</sup>, Ying Yao<sup>1</sup>, Minoru Suzuki<sup>2</sup>, Kaito Kanamori<sup>1</sup>, Hiroyasu Takemoto<sup>1</sup>, Makoto Matsui<sup>1</sup>, Keishiro Tomoda<sup>1</sup>, Nobuhiro Nishiyama<sup>1,3\*</sup>

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

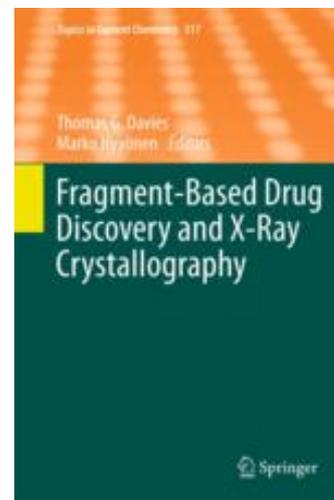
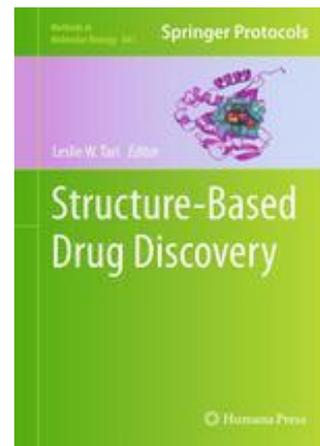
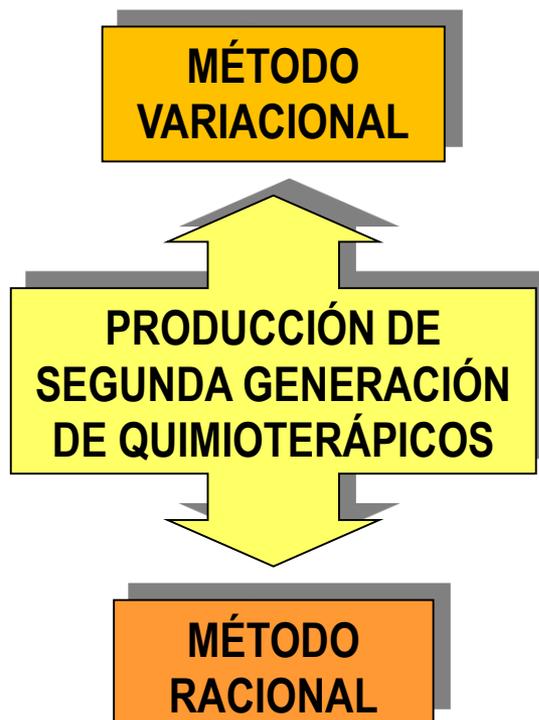
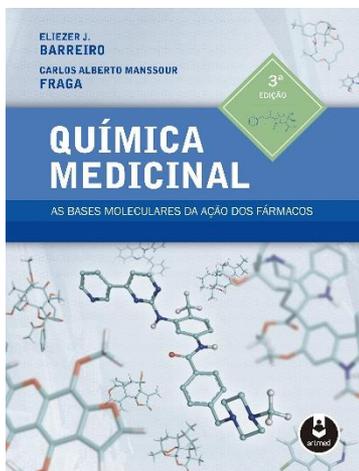
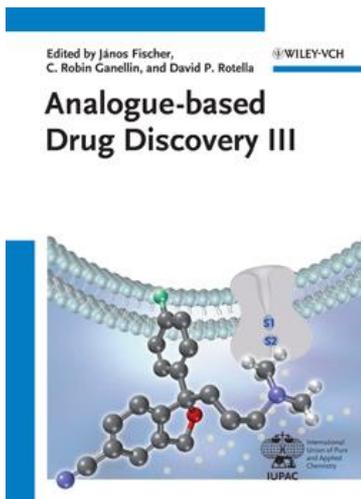
Problemas de formulación y administración

Distribución inespecífica

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

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**

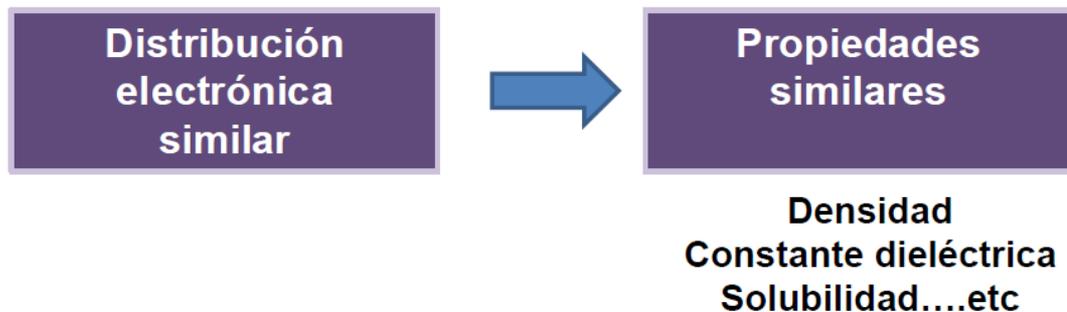
Lidia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro

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**

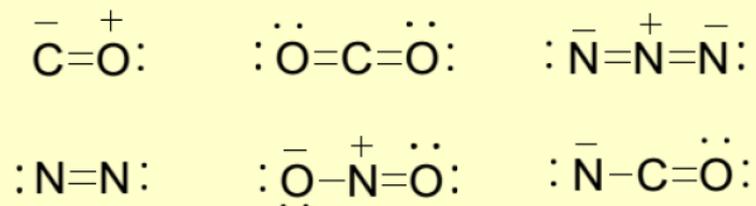
# ISOSTERISMO

- 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	$\text{H}^-$ , He, $\text{Li}^+$
2	$\text{O}^{2-}$ , $\text{F}^-$ , Ne, $\text{Na}^+$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{Al}^{3+}$
3	$\text{S}^{2-}$ , $\text{Cl}^-$ , Ar, $\text{K}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$
4	$\text{Cu}^{2-}$ , $\text{Zn}^{2+}$
↓	↓
8	$\text{N}_2$ , CO, $\text{CN}^-$
9	$\text{CH}_4$ , $\text{NH}_4^+$
10	$\text{CO}_2$ , $\text{N}_2\text{O}$ , $\text{N}_3^-$ , $\text{CNO}^-$
↓	↓
20	$\text{MnO}_4^-$ , $\text{CrO}_4^{2-}$
21	$\text{SeO}_4^{2-}$ , $\text{AsO}_4^{3-}$



**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 <sup>-</sup>	6	7	8	9	10	11
	C	N	O	F	Ne	Na <sup>+</sup>
H <sup>-</sup> ↘	CH	NH	OH	FH		
		H <sup>-</sup> ↘	CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	OH <sub>2</sub>	FH <sub>2</sub> <sup>+</sup>
			H <sup>-</sup> ↘	CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
				H <sup>-</sup> ↘	CH <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>

# BIOISOSTERISMO

## Principios 1950 (Friedman)

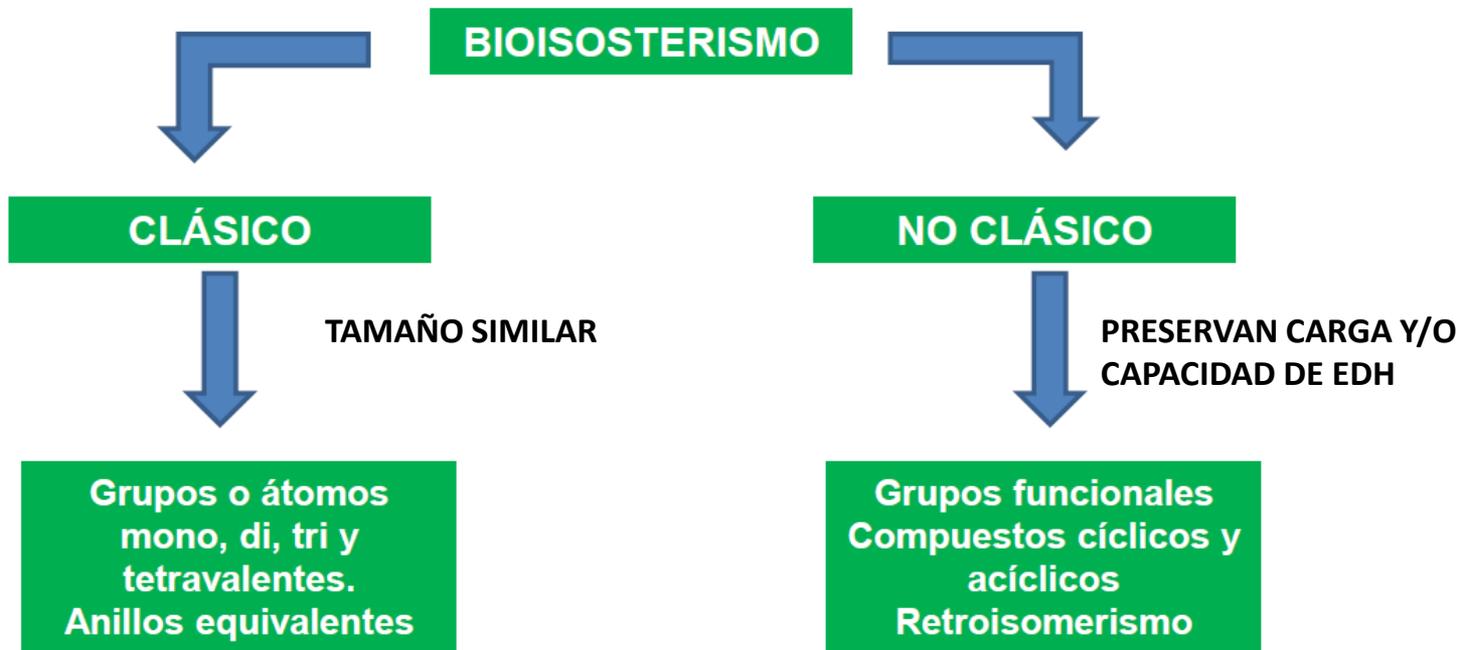
Grupos o moléculas que cumplen con la definición de isosterismo y que además poseen actividad biológica como agonistas o antagonistas.

## 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.  $\text{>C<}$ ;  $\text{>Si<}$

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

Equivalentes cíclicos

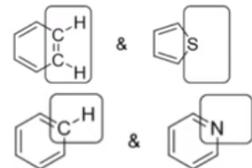
A.  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  $-\text{S}-$

(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**

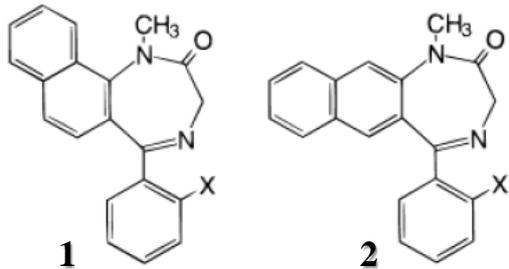
**Parámetros estéricos y radio de van der Wall similares**

**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-actor en la interacción con la diana biológica.**

# BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

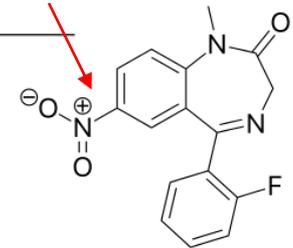
- Fluor vs hidrógeno



Naphtyl-fused diazepines

compound	X	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
<b>1a</b>	H	1000
<b>1b</b>	F	260
<b>2a</b>	H	1000
<b>2b</b>	F	55

<sup>a</sup> *In vitro* potency of the compound to displace [<sup>3</sup>H]flunitrazepam from the benzodiazepine receptor.



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

# BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

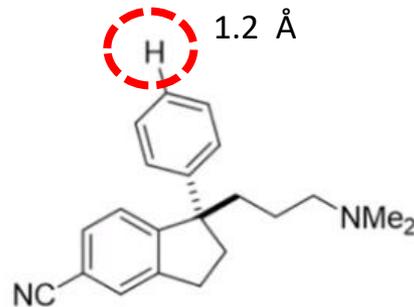
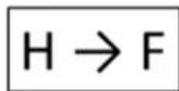
- **Fluor vs hidrógeno**

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

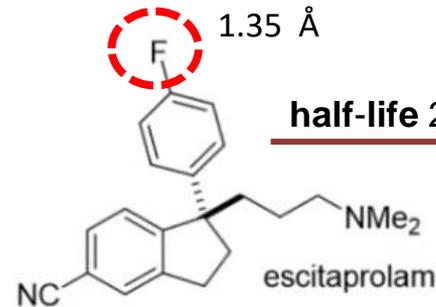
# BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

- Fluor vs hidrógeno

2



half-life 10-13 h



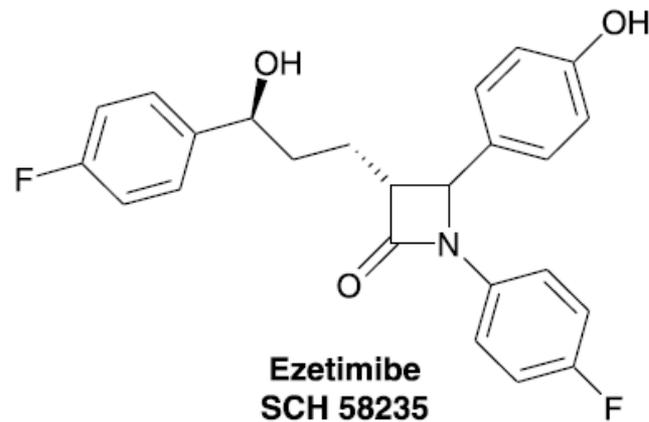
half-life 27-33 h

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

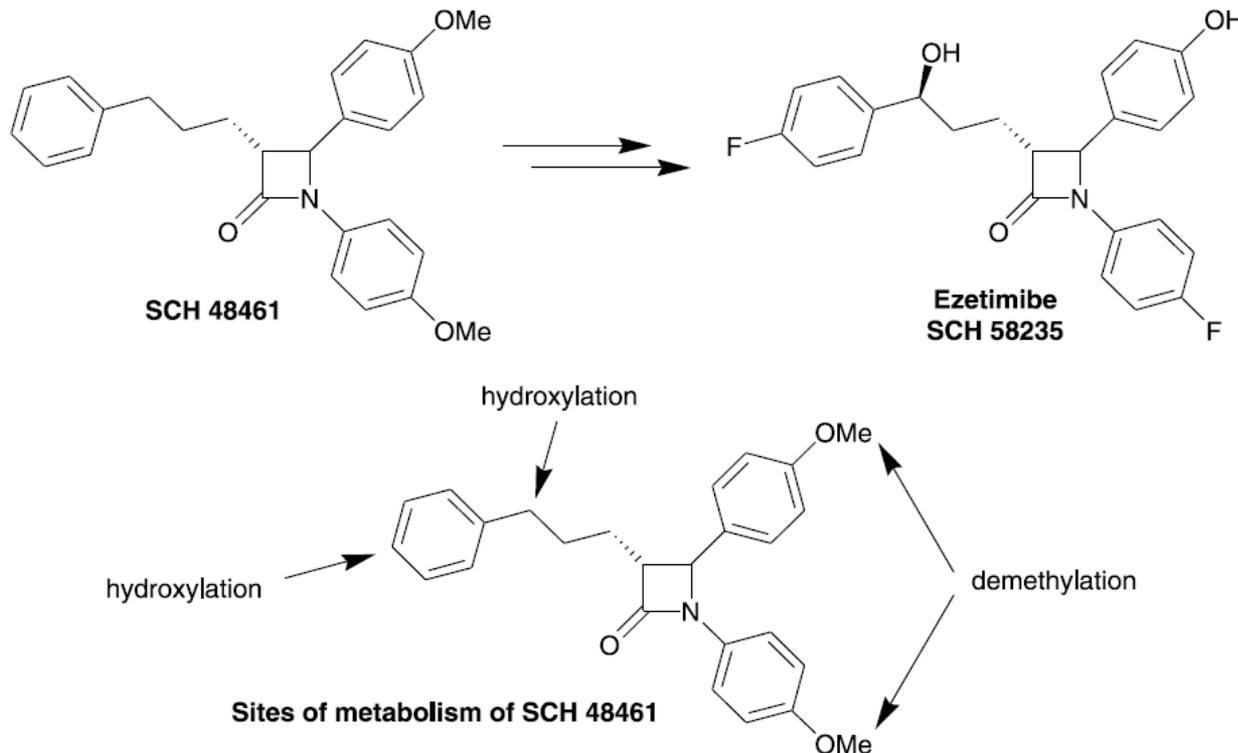
**Ezetimibe** inhiben la absorción de colesterol en el intestino y fue aprobado en 2002 por la FDA para reducir los niveles de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia.



# BIOISOSTERISMO- CLÁSICO

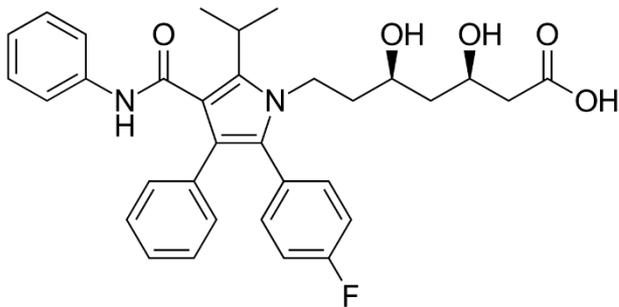
- Intercambios entre Fluor, hidroxilo y metilo

**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

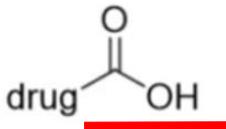


NO CLÁSICO

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

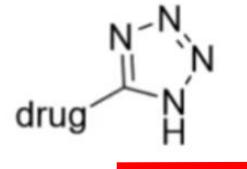
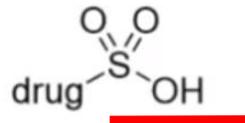
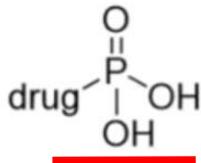
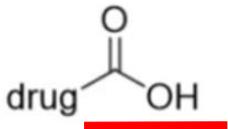


NO CLÁSICO

PRESERVAN CARGA Y/O  
CAPACIDAD DE EDH

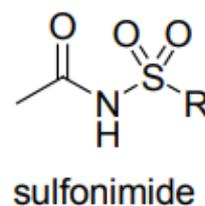
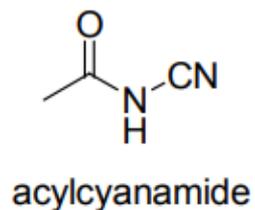
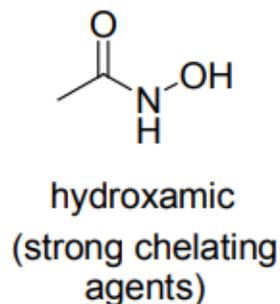
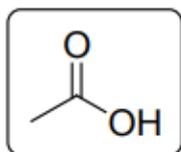


Grupos funcionales  
Compuestos cíclicos y  
acíclicos

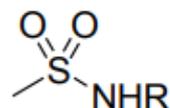
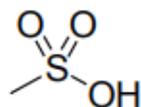
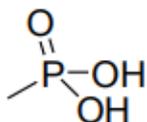


Todos poseen similar pKa y capacidad de establecer EDH

# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

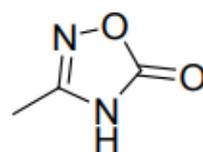
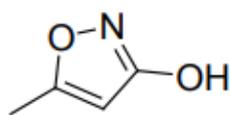
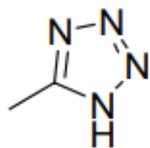


(similar acidities)



(more acidic;  
ionized at physiological pH)

(less acidic)



BIOISOSTERISMO



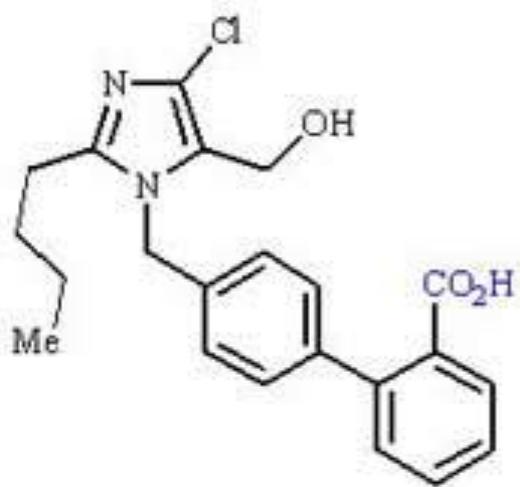
NO CLÁSICO

PRESERVAN CARGA Y/O  
CAPACIDAD DE EDH

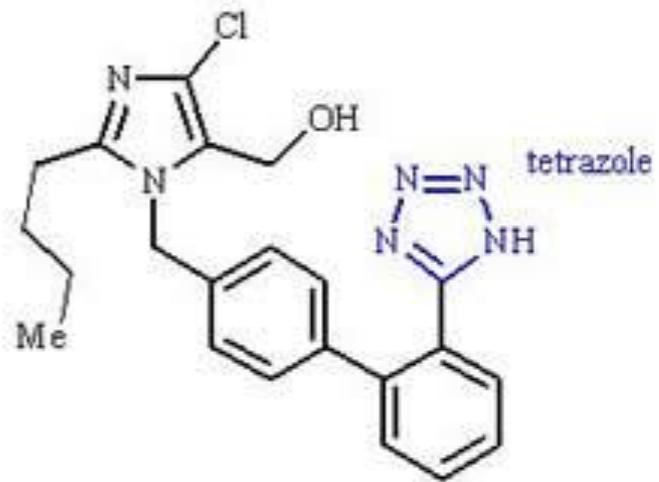


Grupos funcionales  
Compuestos cíclicos y  
acíclicos

# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



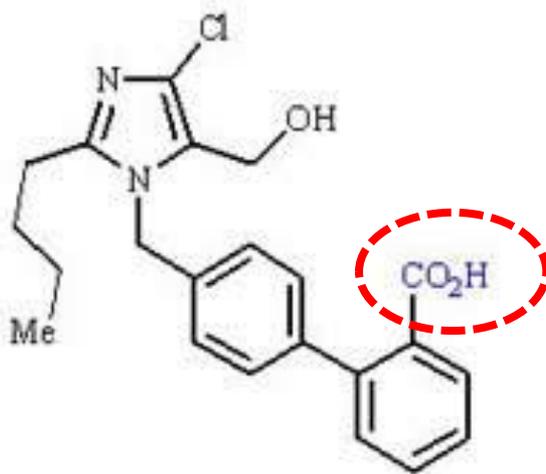
(I)



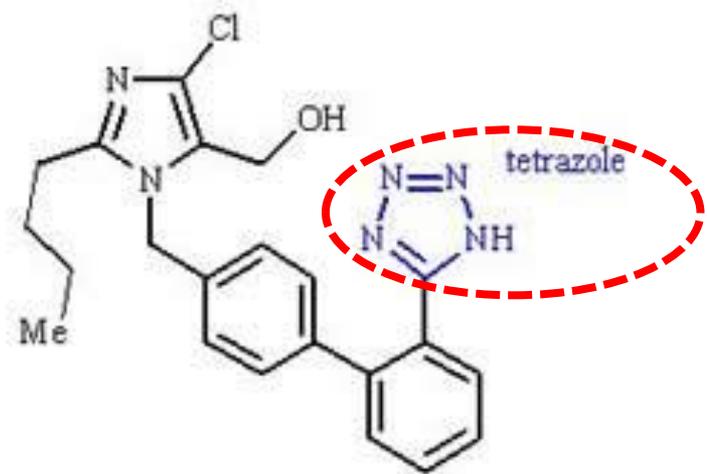
Losartan

# 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 <sub>a</sub>	5.0	4.5
logP	4.5	1.2
IC <sub>50</sub>	19 nM	200 nM

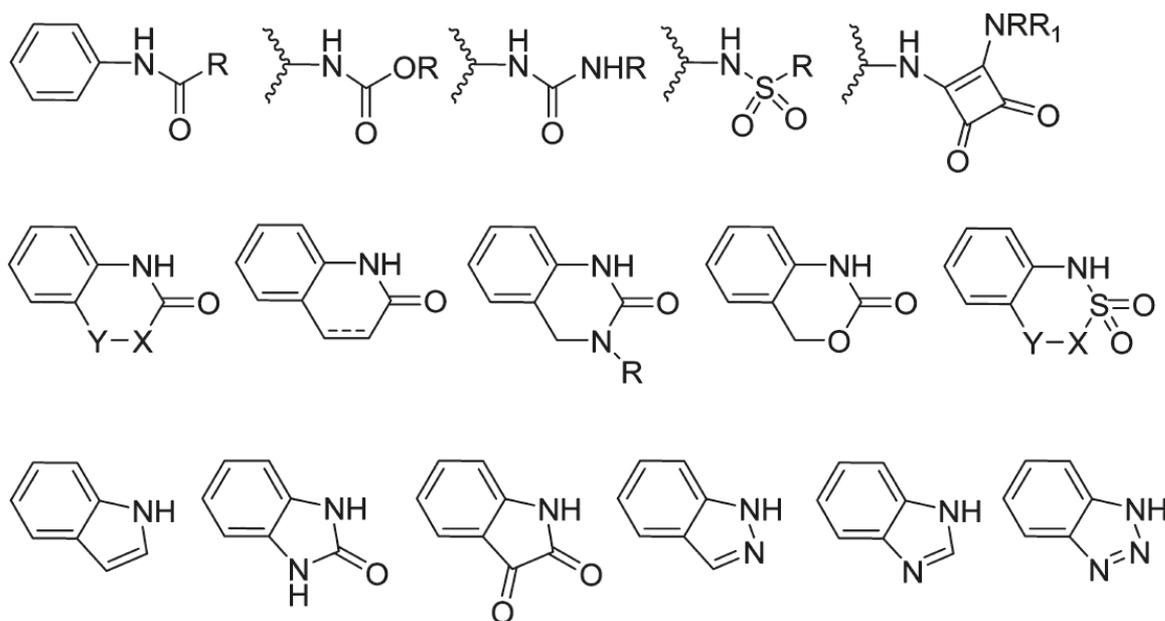
# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

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

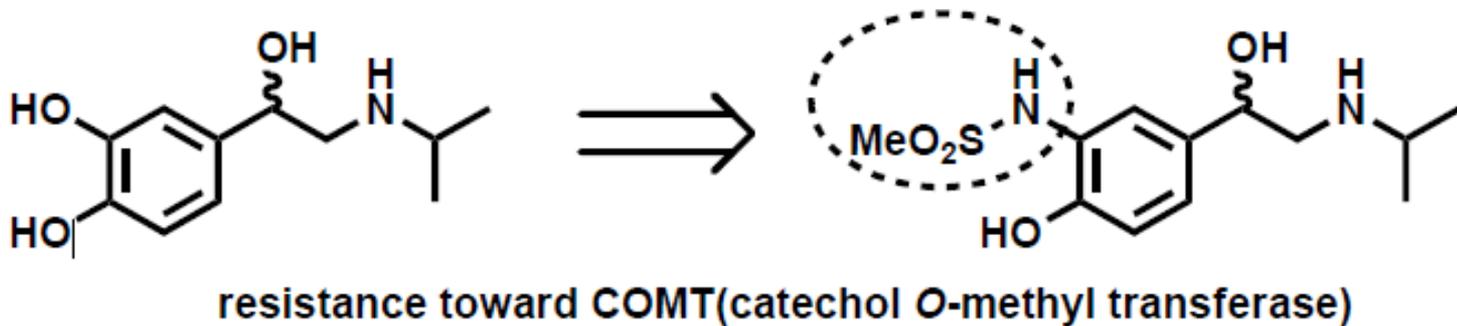


Una gama de sustitutos útiles está bien establecida. La diversidad estructural, las propiedades electrónicas, la lipofilidad y el tamaño de estas funcionalidades varían ampliamente, lo que brinda una amplia flexibilidad para personalizar una aplicación especial.

# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

## Isosteros de fenoles

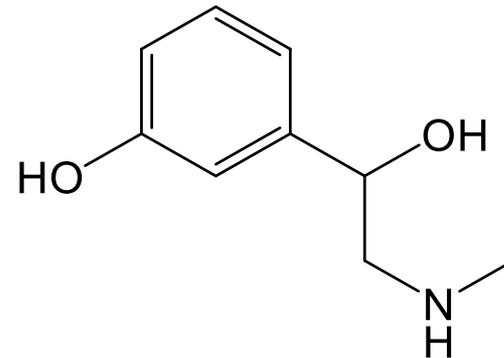
application (Non-selective  $\beta$ -adrenoceptor agonists)



# 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

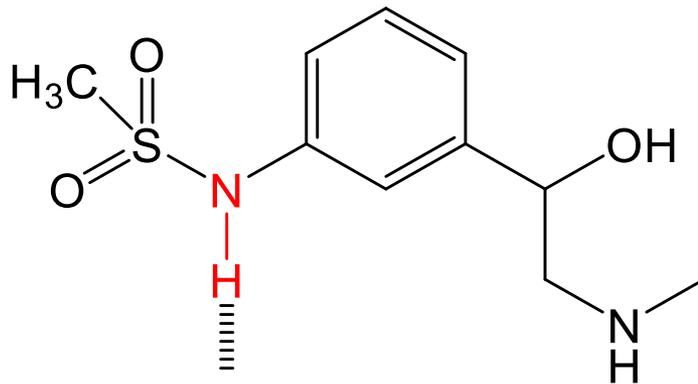


Usado principalmente como descongestivo y como un agente para dilatar la pupila e incrementar la presión arterial

# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

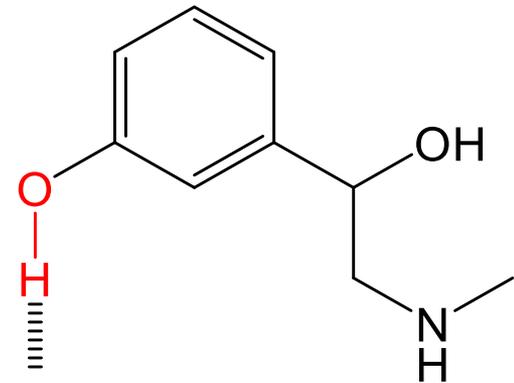
Un excelente y claro ejemplo de grupos funcionales intercambiables (monovalentes) son los isósteros sulfamido de las catecolaminas - **OH/NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**

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**

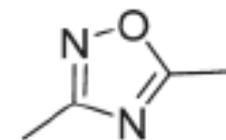
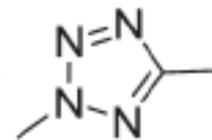
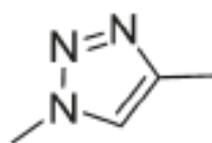
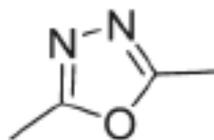
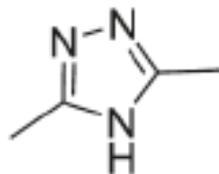
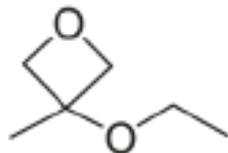
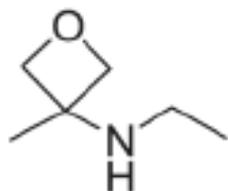
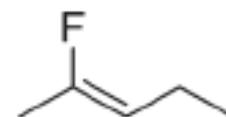
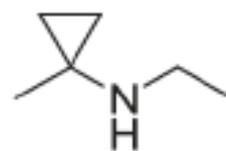
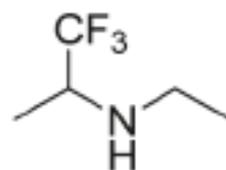
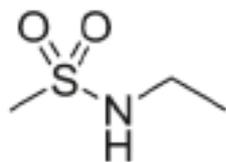
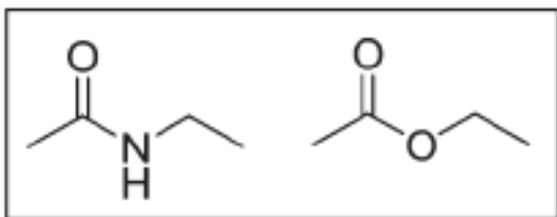
# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

## 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

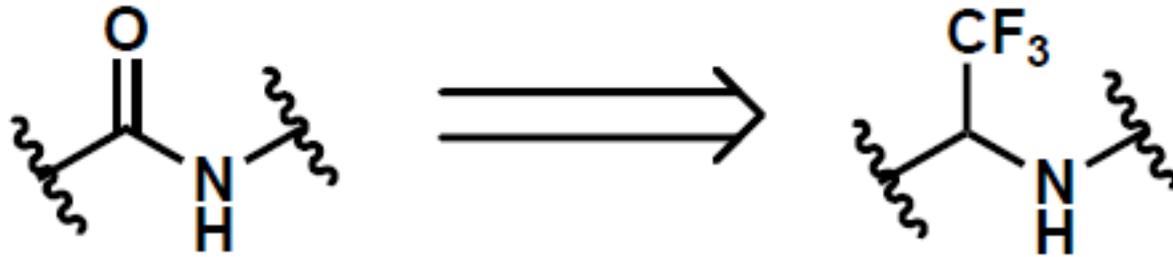
## Isosterismo de grupo amida y éster



## BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

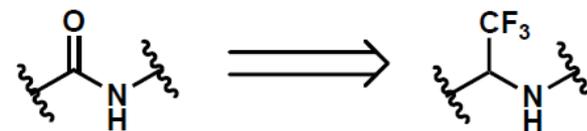
Los isoésteres de amida se han centrado en el contexto de los **peptidomiméticos**. Se conocen muchos reemplazos de amida que retienen la geometría del enlace amida o mantienen las propiedades de aceptor de EDH de la amida. Sin embargo, hay pocos grupos funcionales, que son capaces de conservar las propiedades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

# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



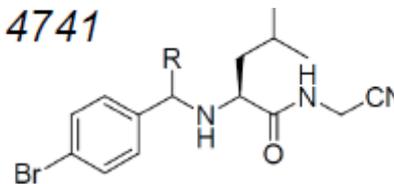
- reduciendo la basicidad de la amina sin comprometer la capacidad del NH para funcionar como donante de EDH
- El enlace CF<sub>3</sub>CH(R)NHR' está cerca del 120° similar al del grupo amida
- El enlace C-CF<sub>3</sub> es tan polar como el enlace C=O

# 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  $\text{CF}_3$  se exploró en un breve estudio SAR y el **compuesto 6** ha sido modelado en una estructura cristalina Cat K.

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

<sup>a</sup> Humanized rabbit enzyme.

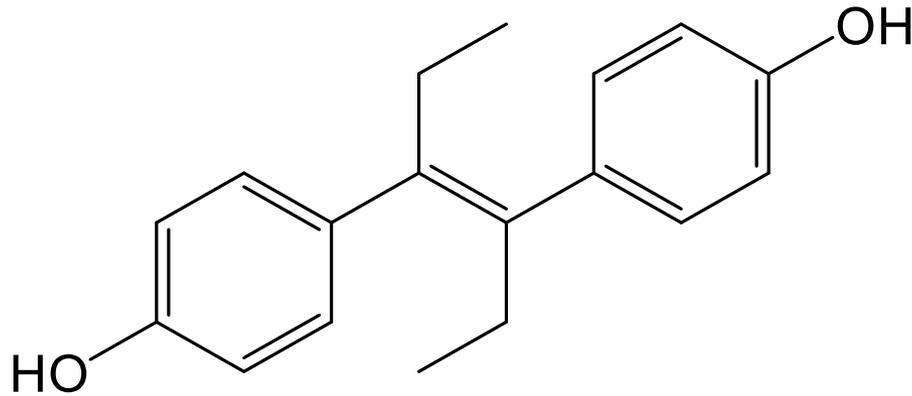
<sup>b</sup> TLC on SiO<sub>2</sub> plates with 40% EtOAc/1% HOAc/hexanes.

<sup>c</sup> Calculated using ACD/pK<sub>a</sub>.

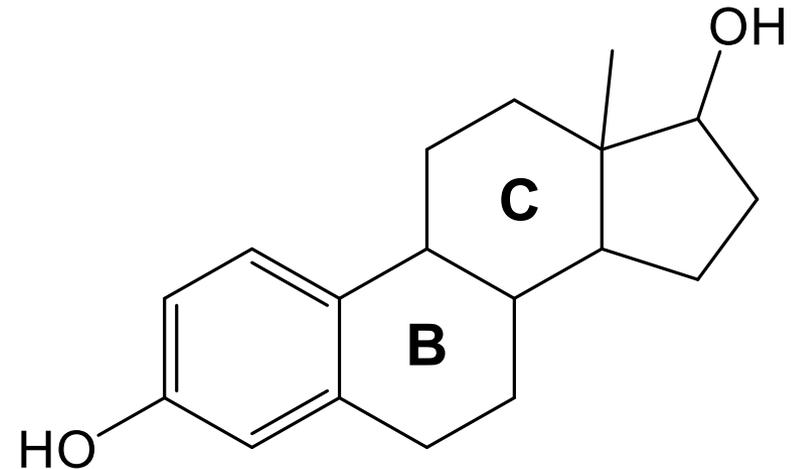
- La baja basicidad permite el excelente enlace EDH con Gly66.
- El grupo  $\text{CF}_3$  enlazado a un carbono SP<sup>3</sup> se orienta perpendicularmente al anillo aromático y estabiliza el anillo aromático en su conformación bioactiva.
- El nitrógeno hibridado sp<sup>3</sup> permite la formación simultánea de un enlace H óptimo.

# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

Cíclico vs. no cíclico (vinilología)



**DIETILESTILBESTROL (DES)**

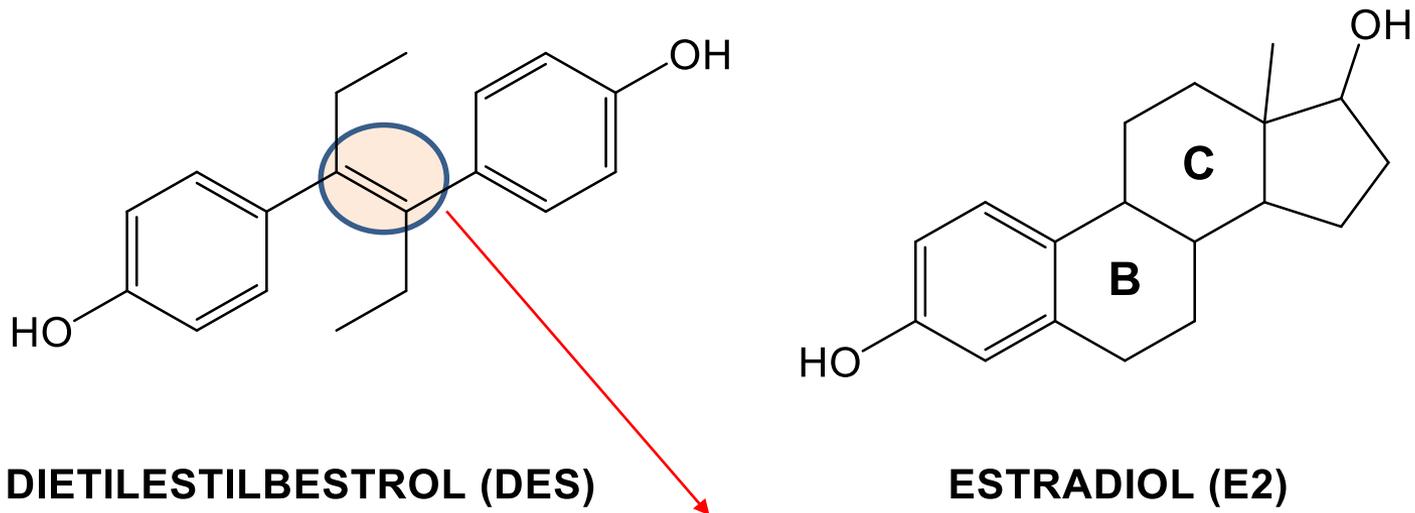


**ESTRADIOL (E2)**

# 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

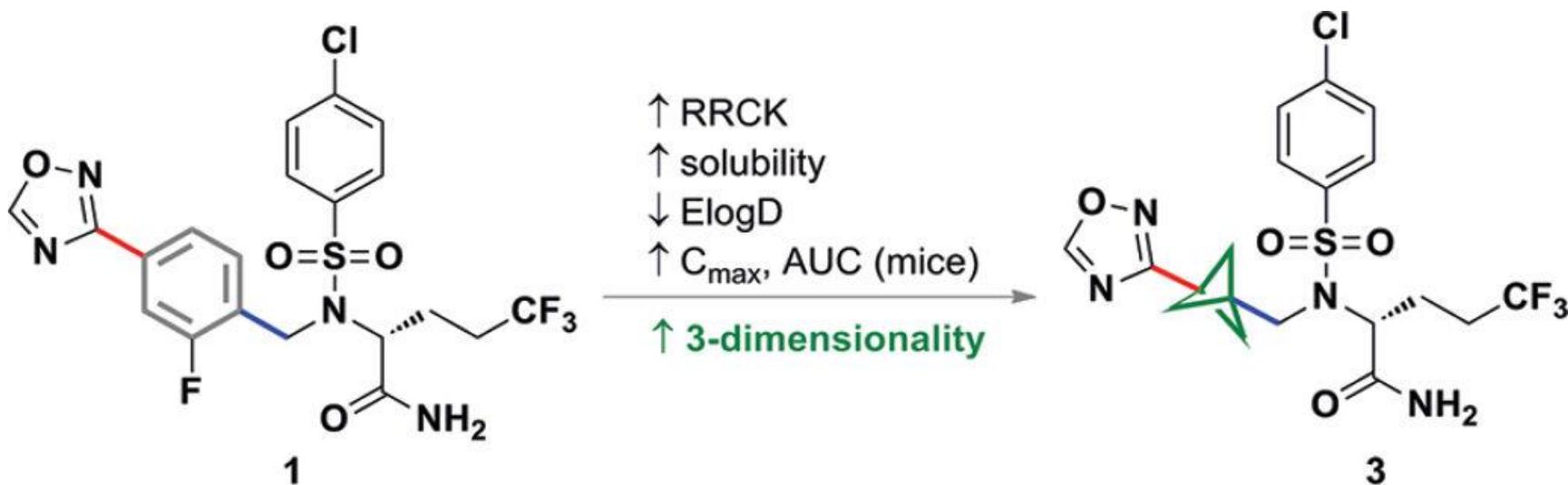
# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

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  $\gamma$ -secretasa

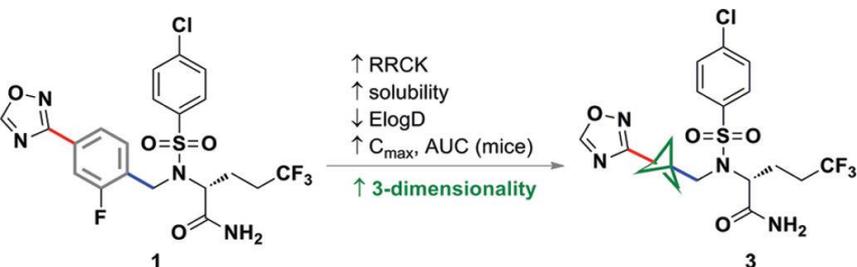


# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

## 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.**

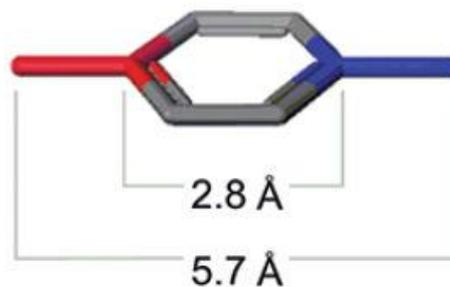
- ángulos diedros comparables
- distancias similares entre sustituyentes



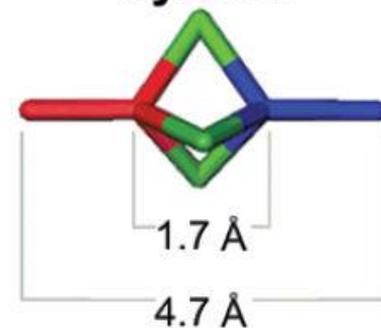
*Distances  
between key  
carbon atoms*

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

#### Typical Series 4 Compound

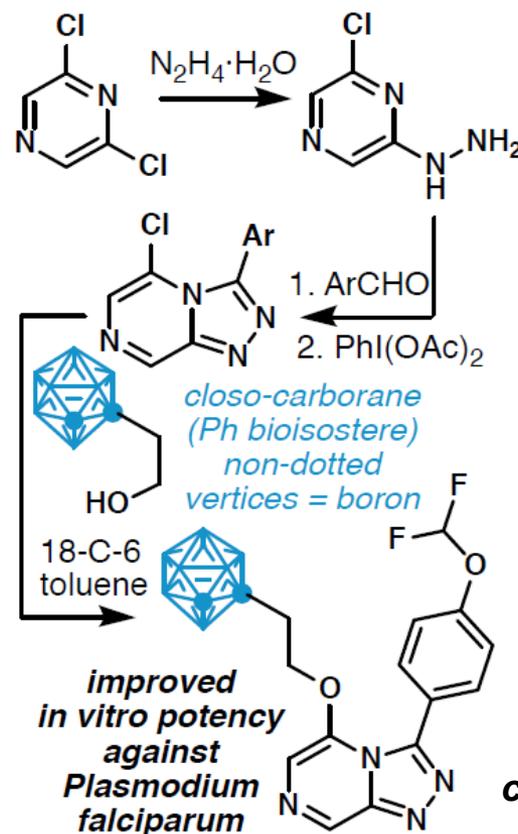


#### Series Properties

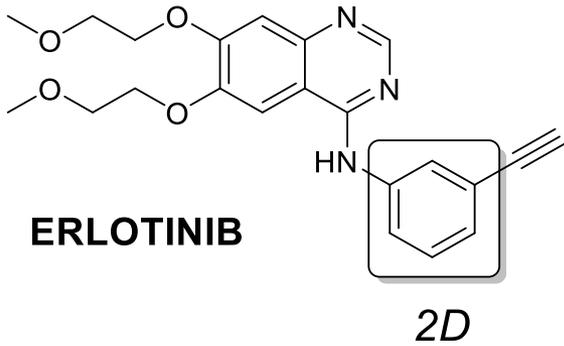
- ✓ HIGH *IN VITRO* POTENCY
- ✓ LOW TOXICITY
- ✓ POTENT *IN VIVO* ACTIVITY
- ✗ POOR SOLUBILITY
- ✗ MODERATE CLEARANCE RATES

#### In This Work

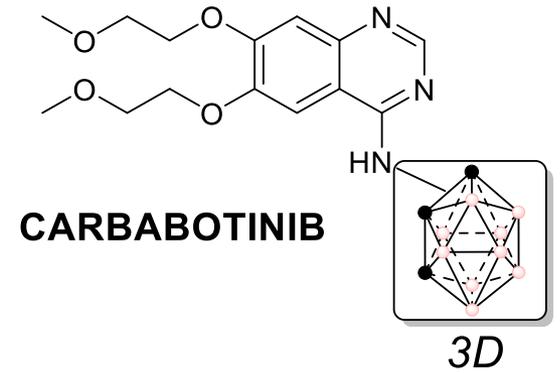
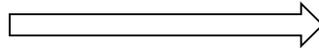
MODIFICATION OF THE **NORTHWEST** AND **NORTHEAST** POSITIONS TO ALTER COMPOUND SOLUBILITY AND METABOLIC STABILITY



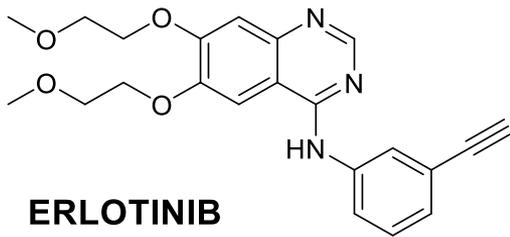
# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



Reemplazo bioisostérico

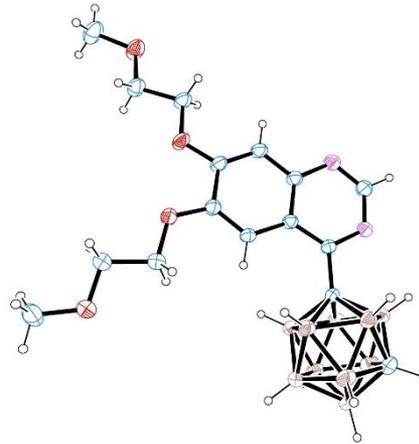


# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO

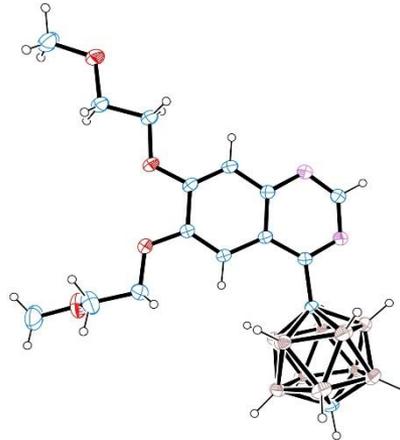


**ERLOTINIB**

**IC<sub>50</sub> U87MG 70 μM**



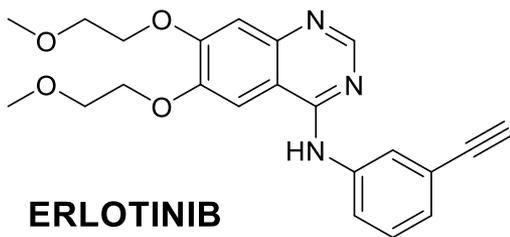
**IC<sub>50</sub> U87MG 36 μM**



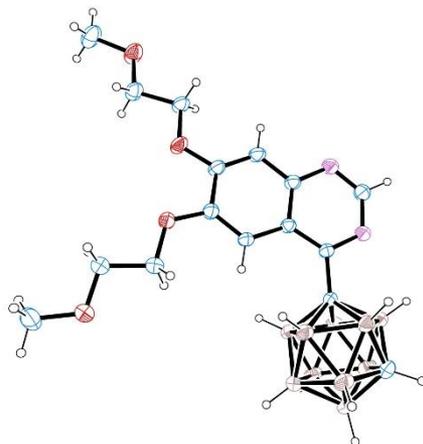
**IC<sub>50</sub> U87MG 22 μM**



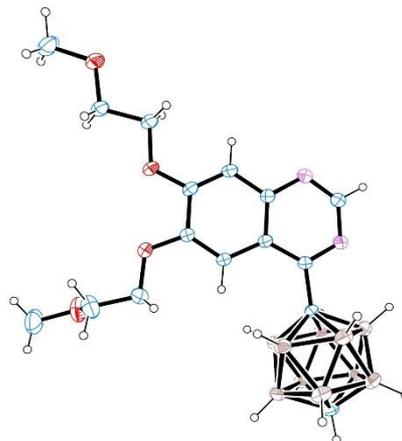
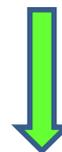
# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



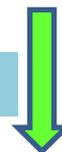
IC<sub>50</sub> EGFR 20 nM



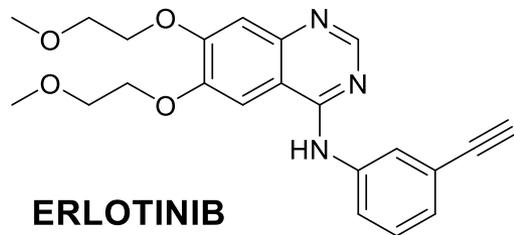
IC<sub>50</sub> EGFR NA



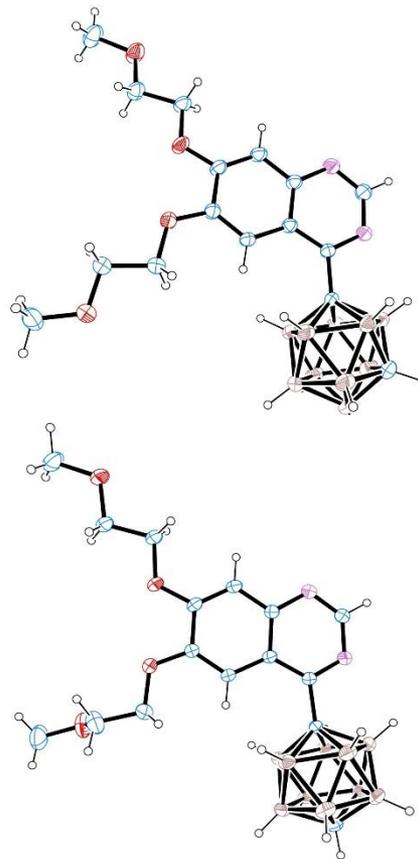
IC<sub>50</sub> EGFR 6.7 μM



# BIOISOSTERISMO- NO CLÁSICO



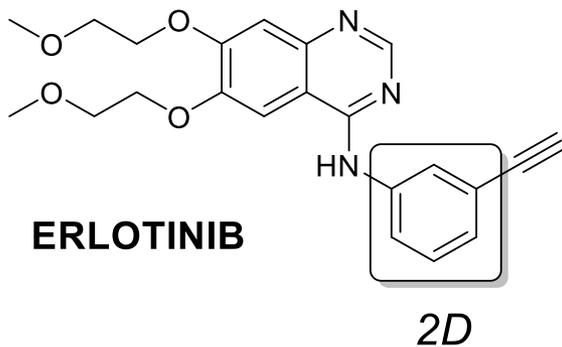
**IC<sub>50</sub> EGFR 20 nM**



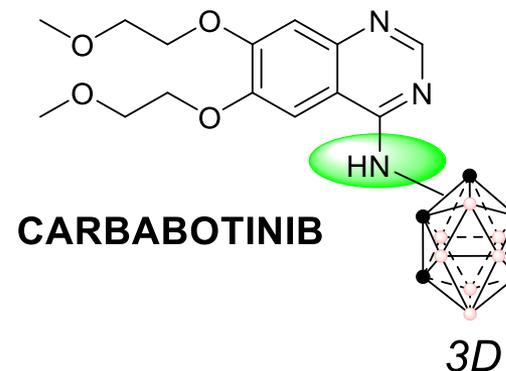
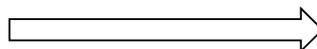
**IC<sub>50</sub> EGFR NA**



**IC<sub>50</sub> EGFR 6.7 μM**



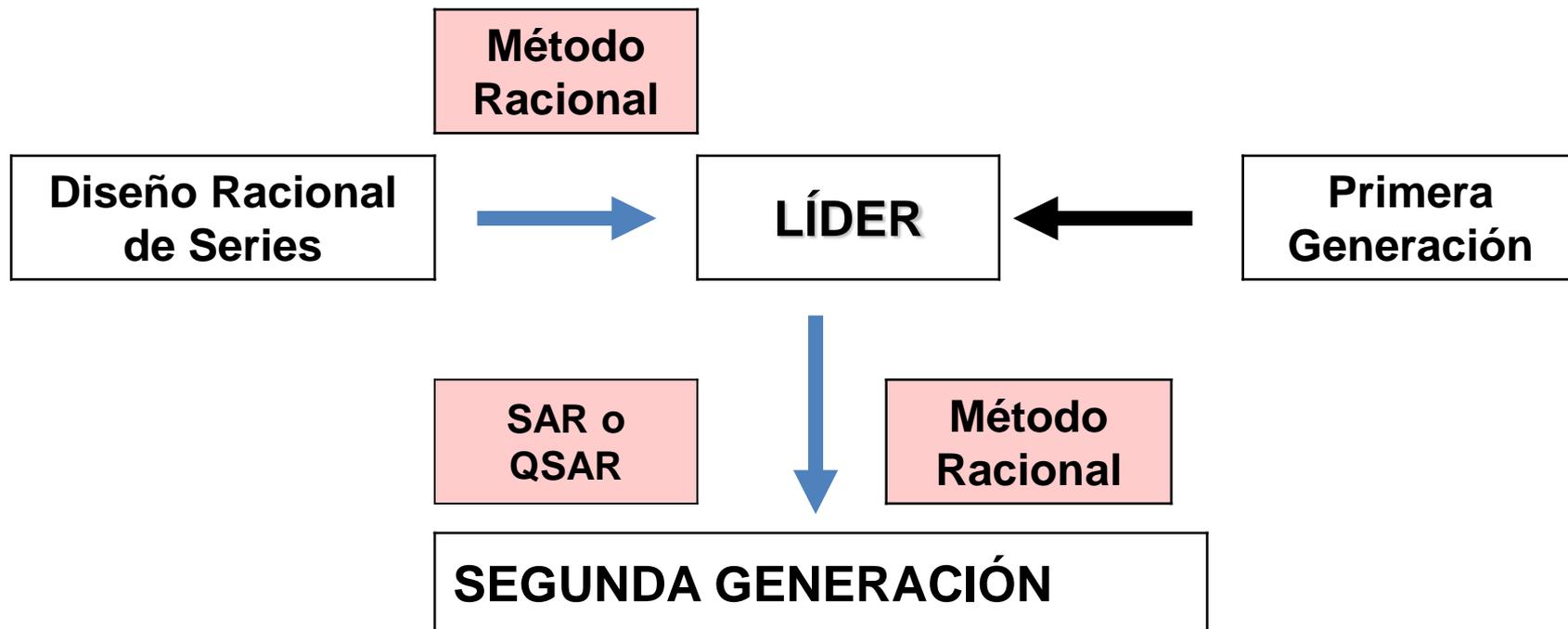
**Reemplazo bioisostérico**



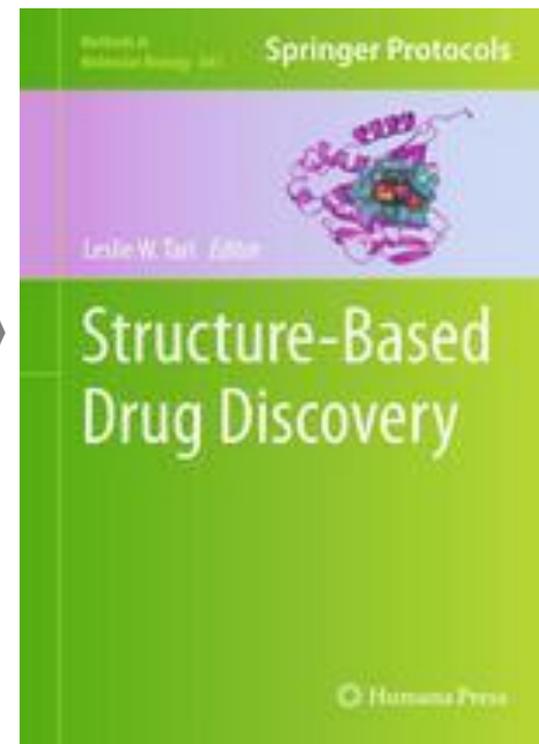
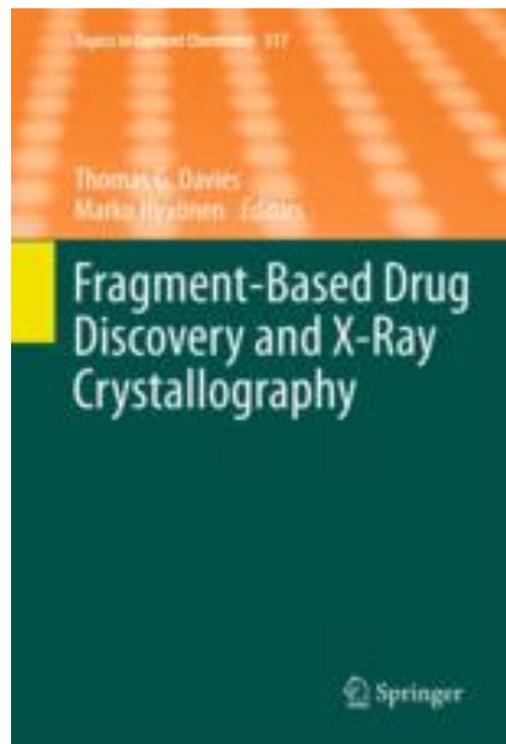
## MÉTODO RACIONAL



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



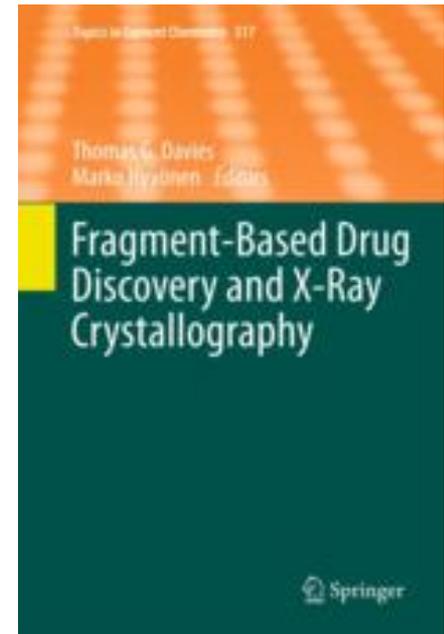
**PRODUCCIÓN DE  
SEGUNDA  
GENERACIÓN DE  
QUIMIOTERÁPICOS**



# 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.



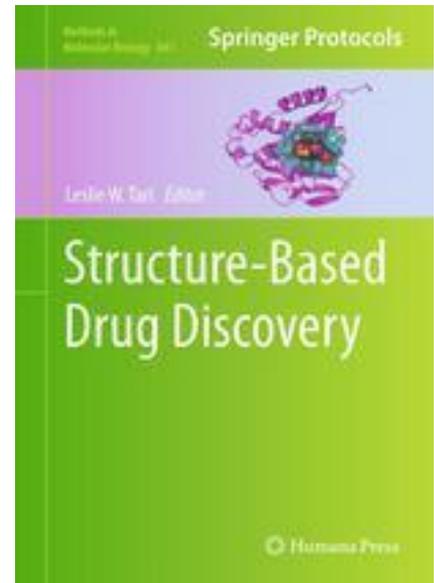
# Diseño basado en la estructura

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*)

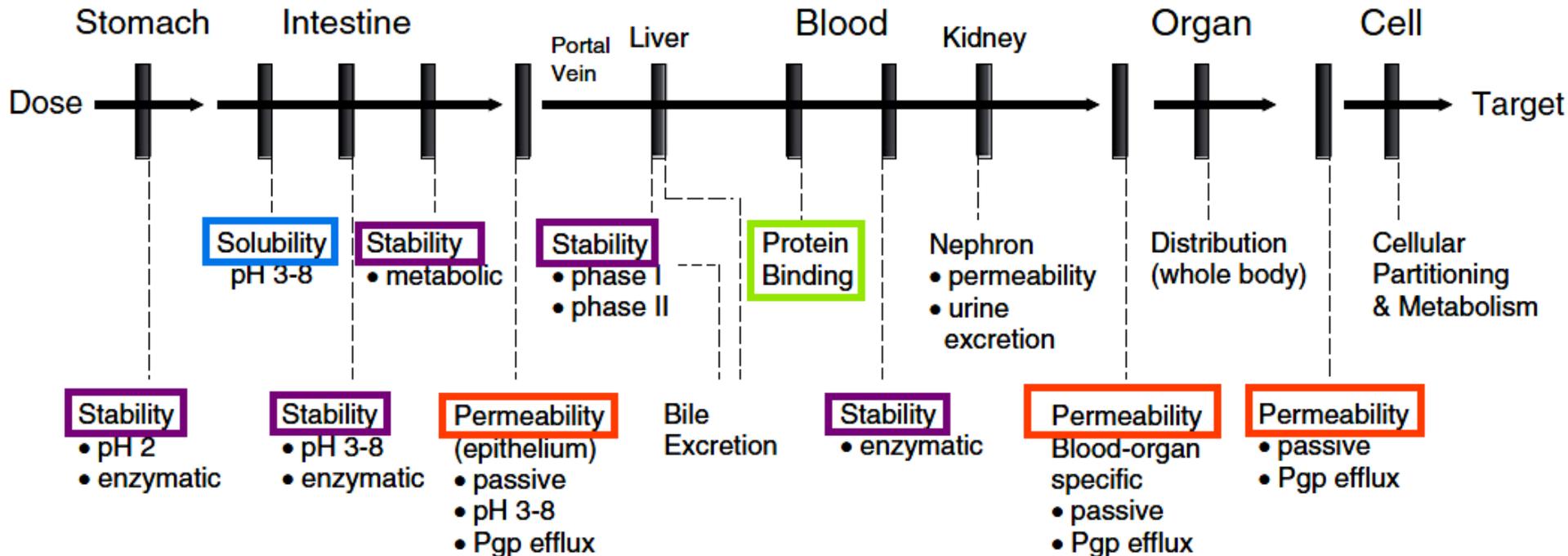


# 1. HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS.

## 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*

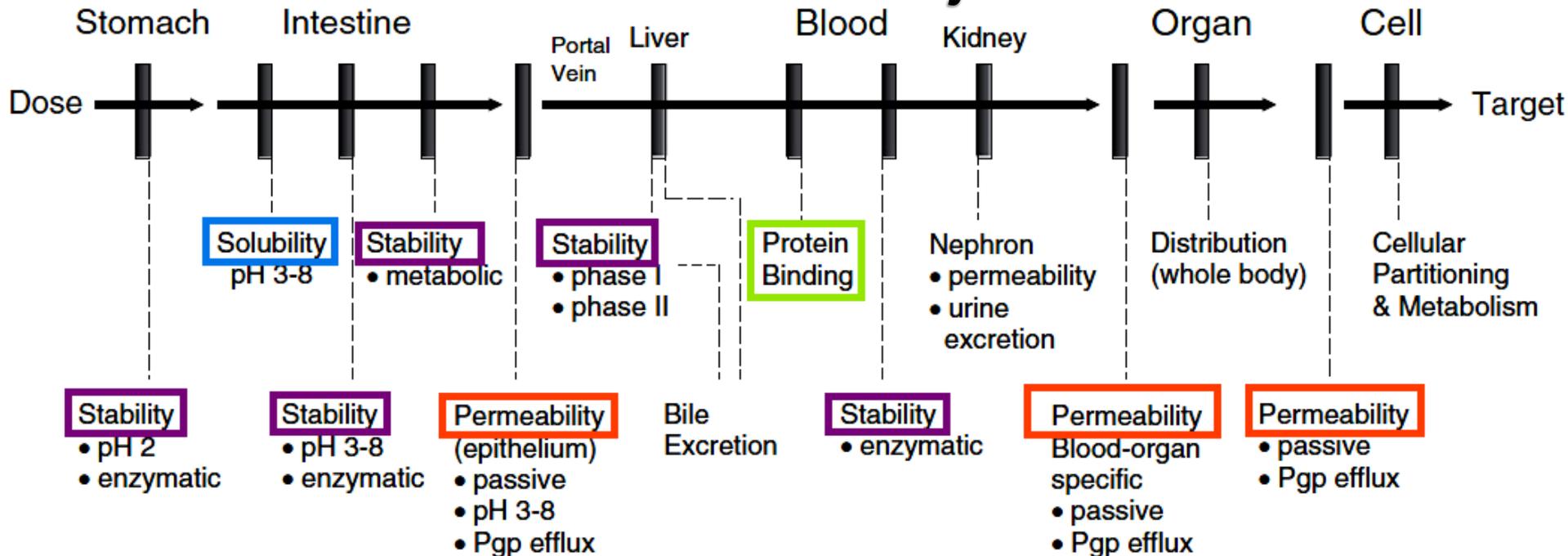


# 1. HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS.

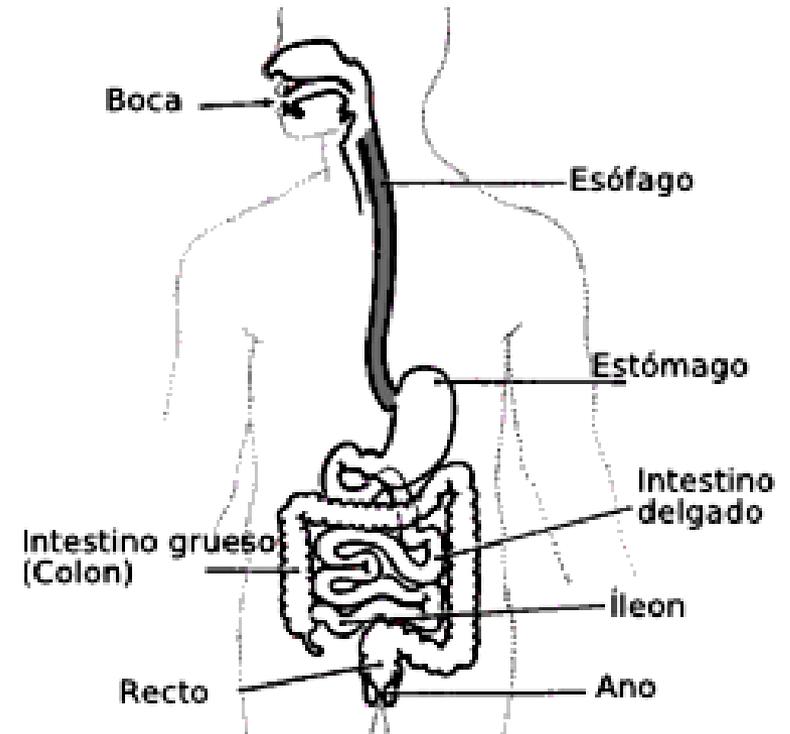
## CONTEXTUALIZACIÓN

### Desafíos

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



# TRACTO GASTROINTESTINAL

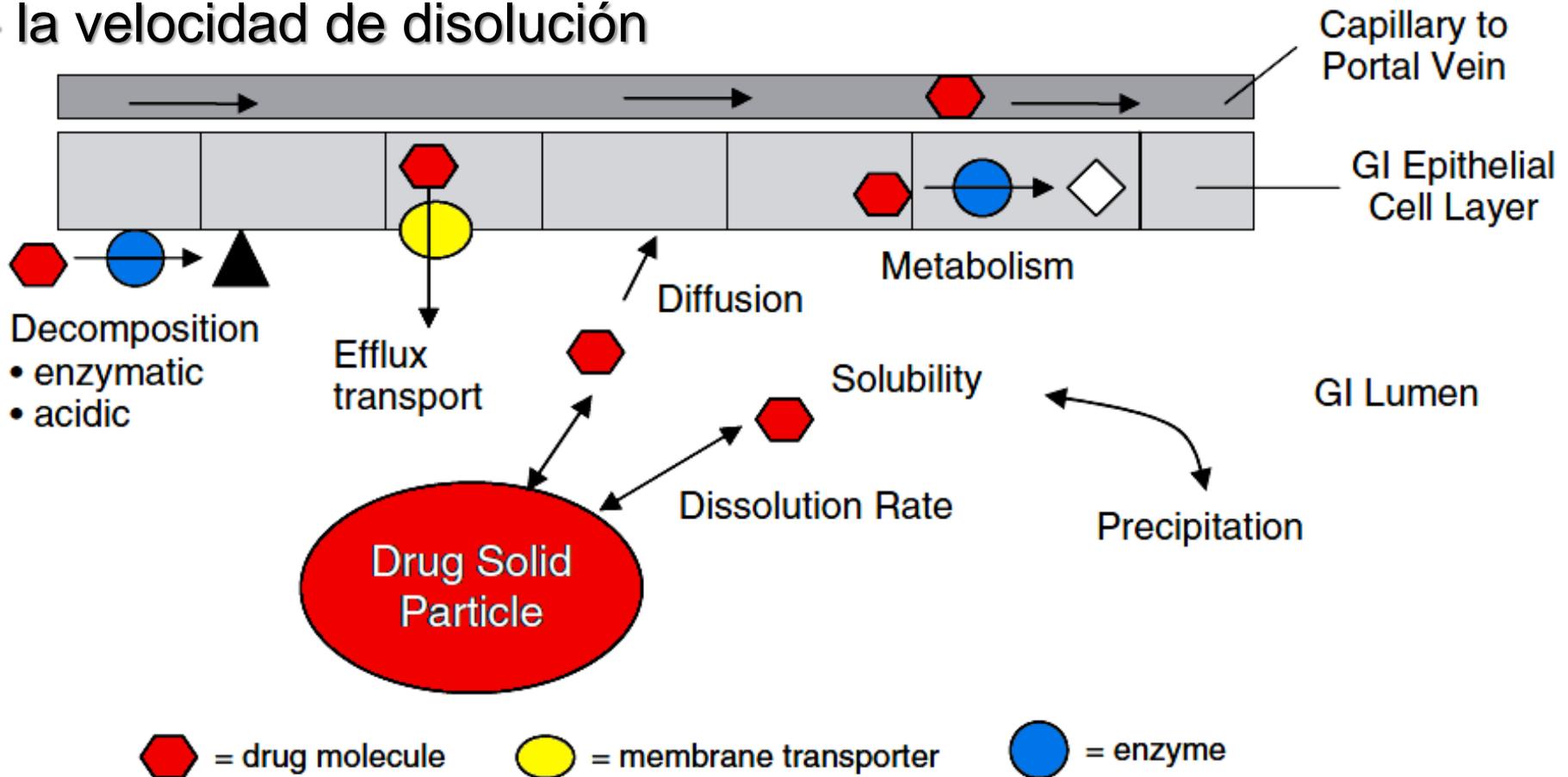


## ► pH Values and Transit Times of Gastrointestinal Tract Regions

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	

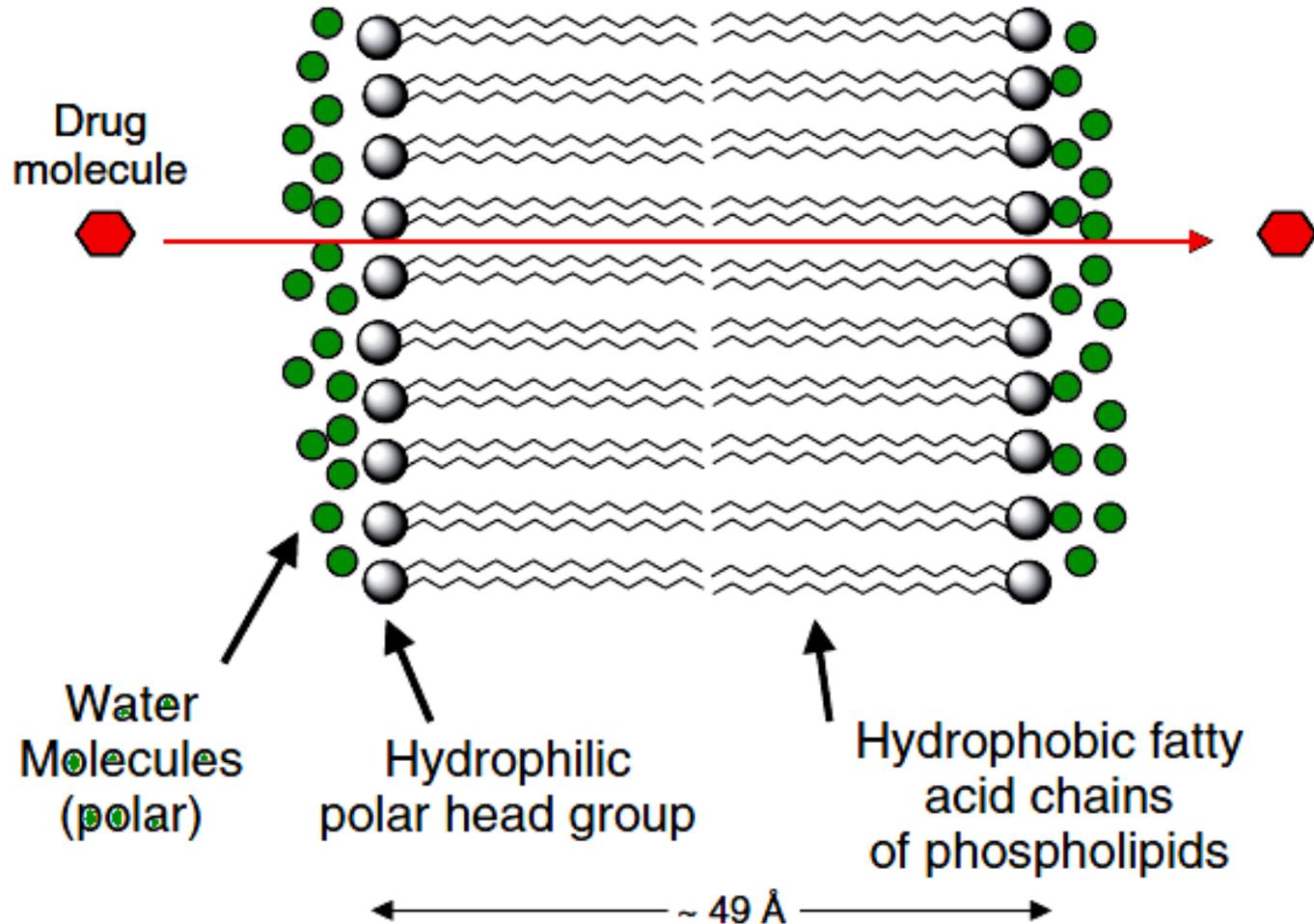
# La disponibilidad del fármaco a través del tracto gastrointestinal depende de:

- 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

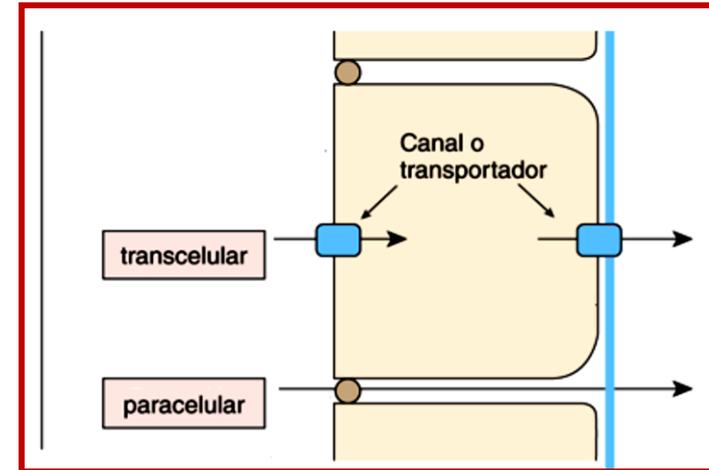


**Ingreso activo** – para ciertos compuestos que son ligandos de ciertos transportadores de membrana

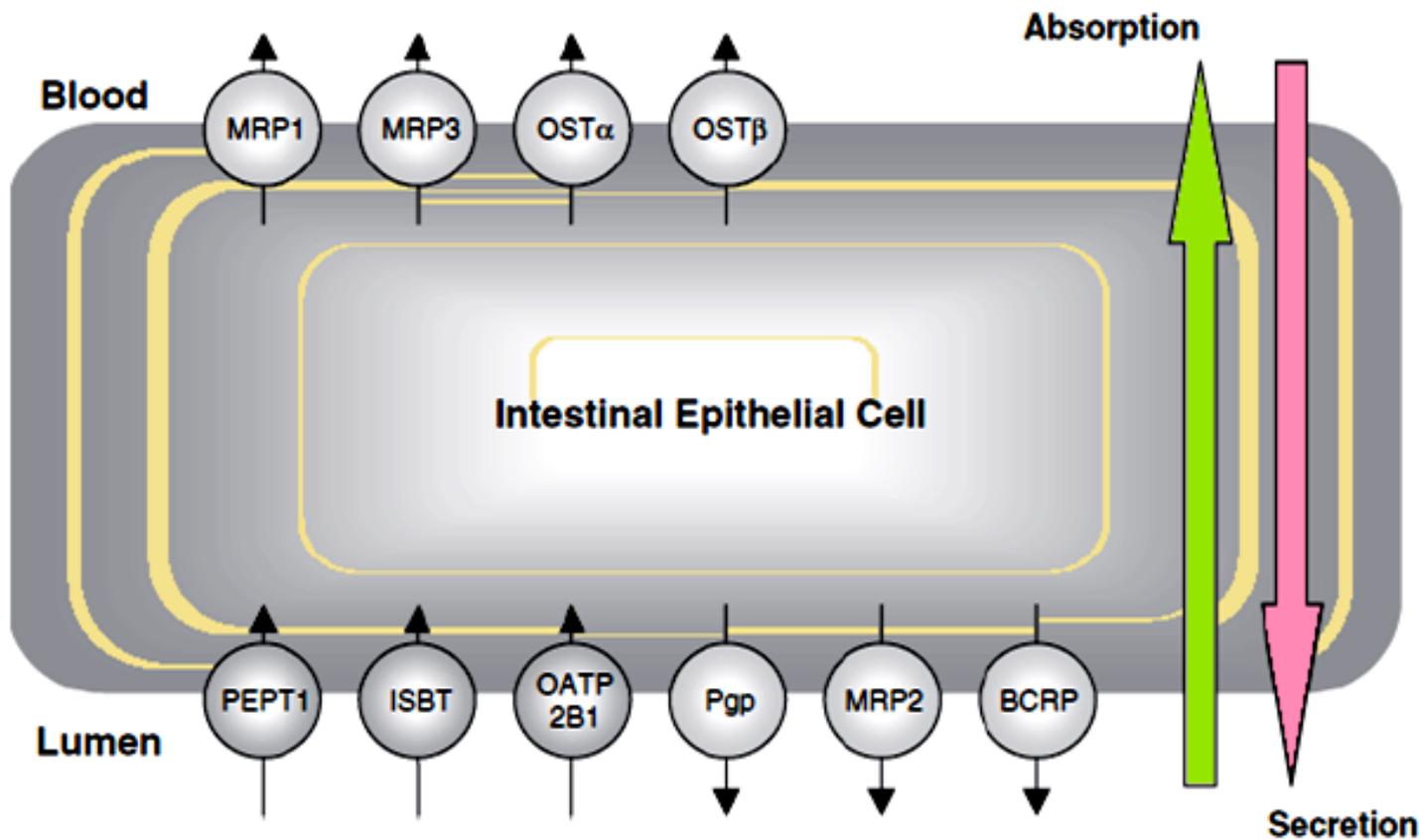
**Otros transportadores realizan el eflujo de los compuestos fuera de las células** – Uno de los más relevante es la glicoproteína P (P-glicoproteína, Pgp) log  $P$  es un descriptor relevante de este proceso

**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)

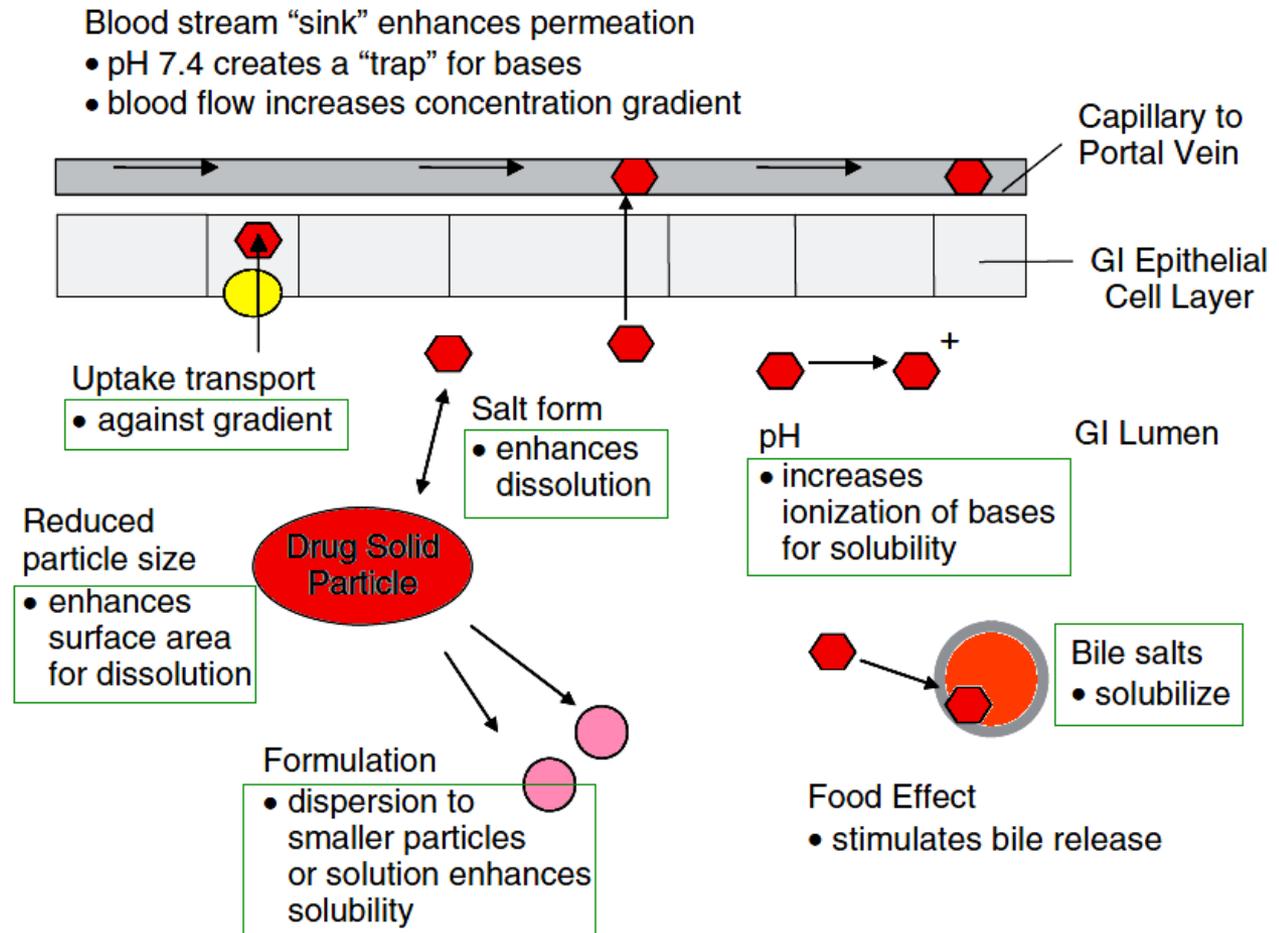
**Efflux**

- 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  $\alpha$ 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

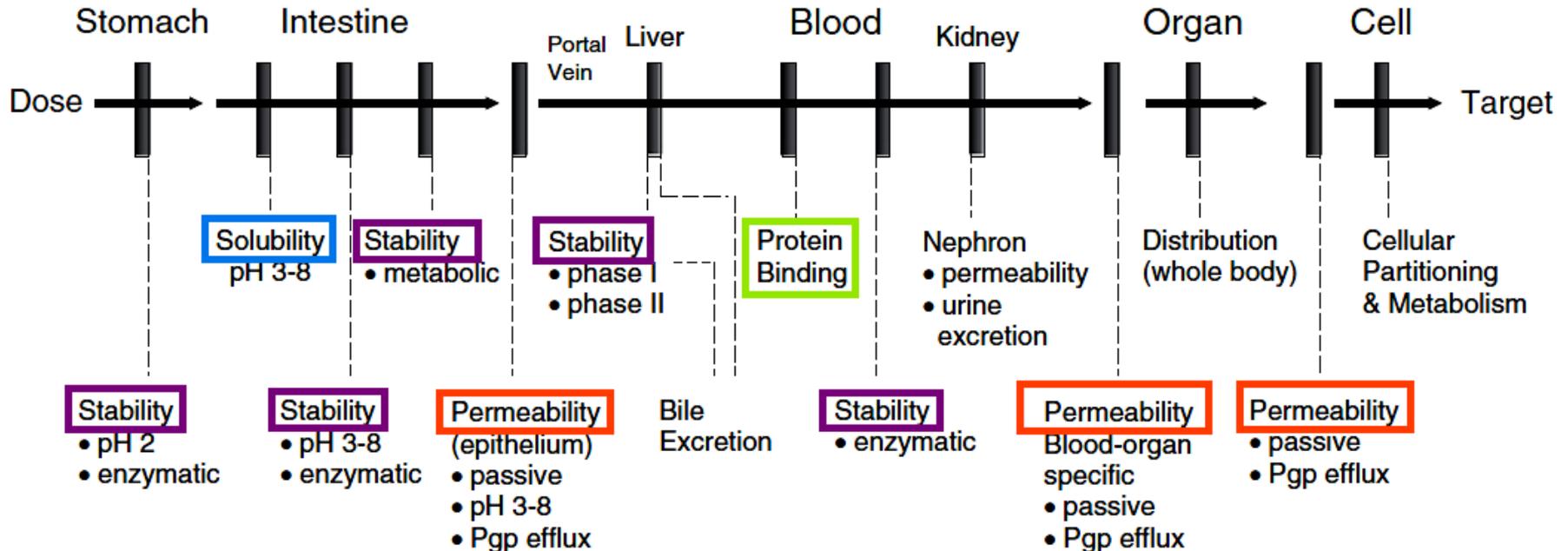
## BARRERAS SANGRE-TEJIDOS

- 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

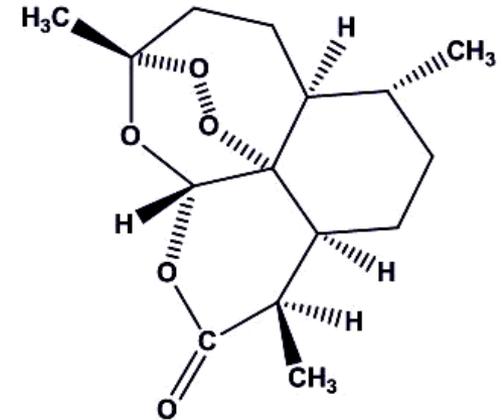
**Alto volumen de distribución** debido a la lipofilicidad

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

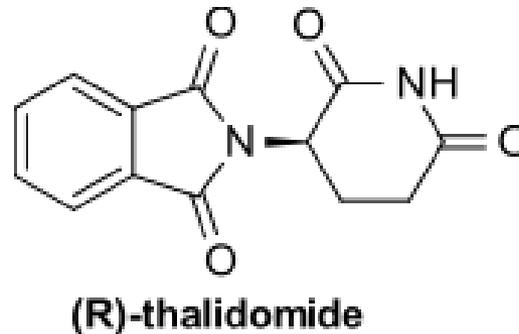
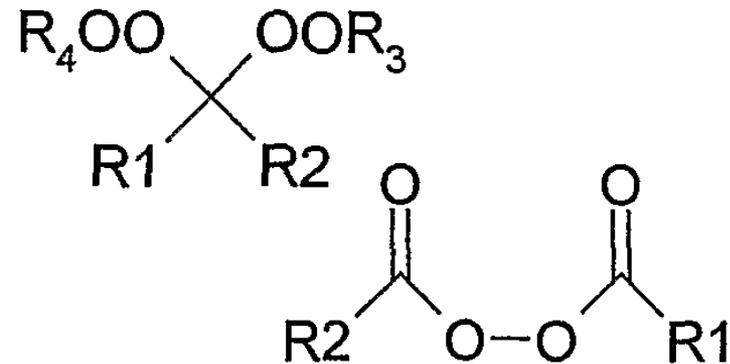
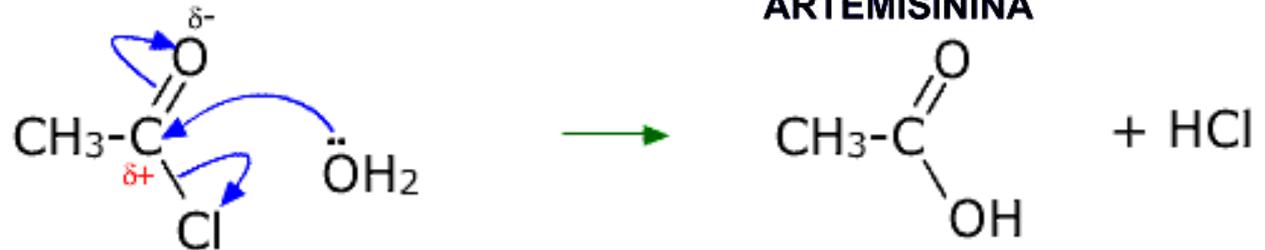
# EXISTEN GRUPOS FUNCIONALES O MOLÉCULAS IDEALES PARA FÁRMACOS?

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?

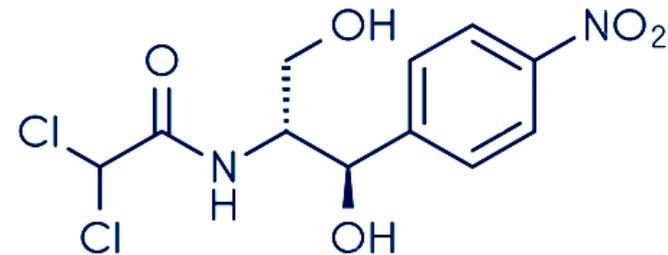
Los grupos funcionales presentes en los potenciales fármacos deben cumplir los siguientes requerimientos:

- 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:

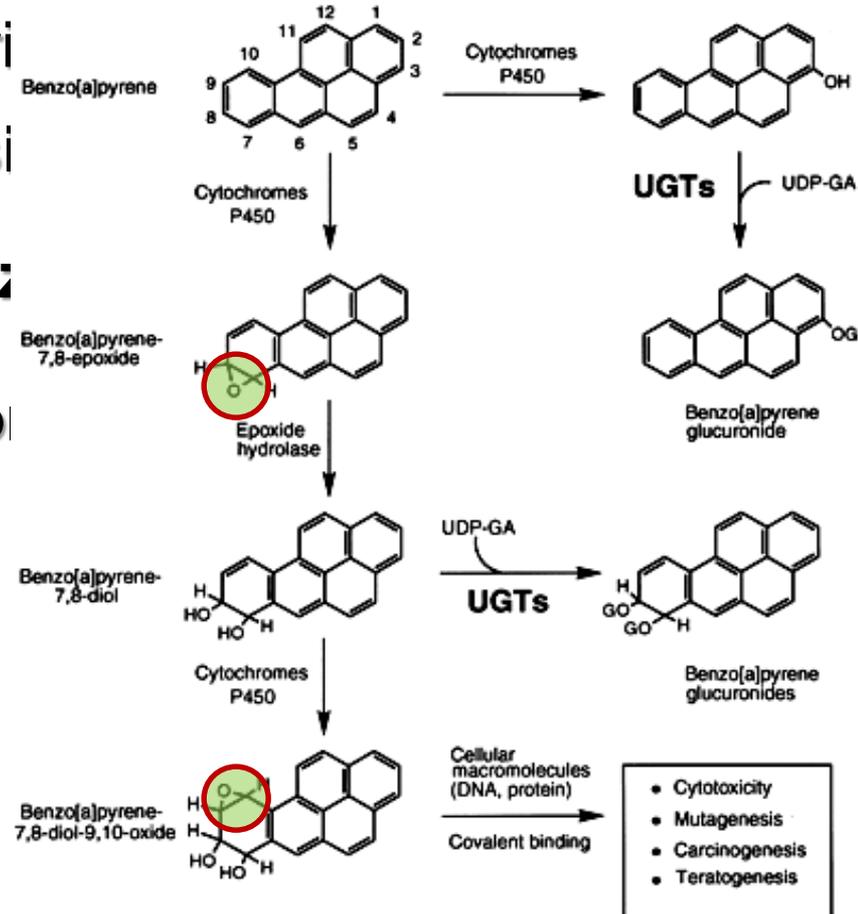
- Estable

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

- No tóxico

- no nitro

→ centros no electrofílicos

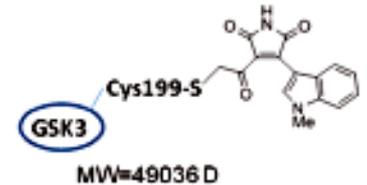
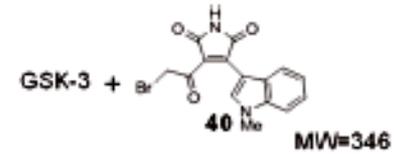


# EXISTEN GRUPOS FUNCIONALES O MOLÉCULAS IDEALES PARA FÁRMACOS?

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

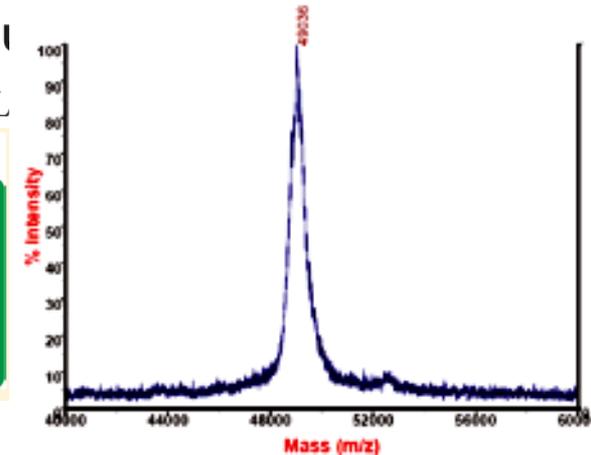
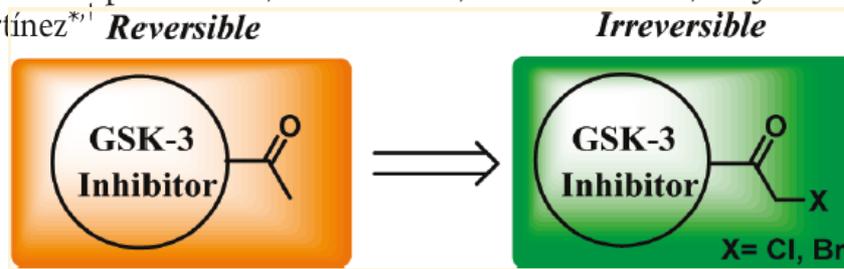
Journal of  
**Medicinal  
Chemistry**

| *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4042–4056

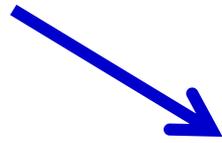


## Switching Reversibility to Irreversibility in Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors: Clues for Specific Design of New Compounds

Daniel I. Perez,<sup>†</sup> Valle Palomo,<sup>†</sup> Concepción Pérez,<sup>†</sup> Carmen Gil,<sup>†</sup> Pablo D. Dans,<sup>†</sup> F. Javier L. Santiago Conde,<sup>†</sup> and Ana Martínez<sup>\*,†</sup>



- No tóxico



**centros no electrofílicos**