

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 2022

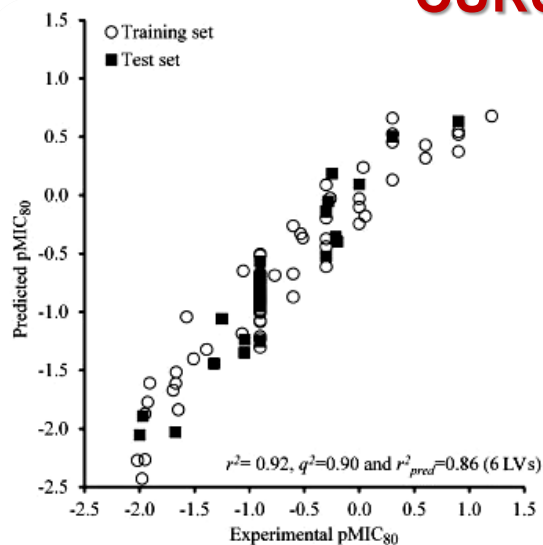
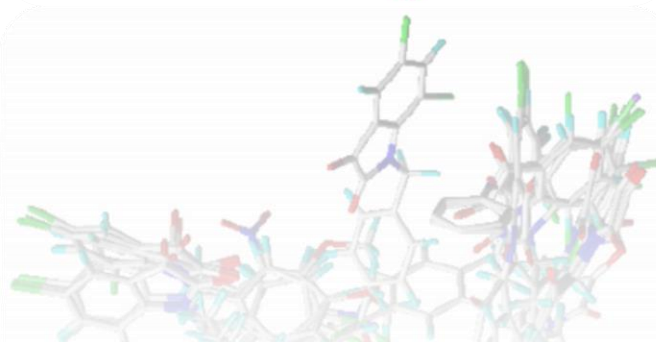
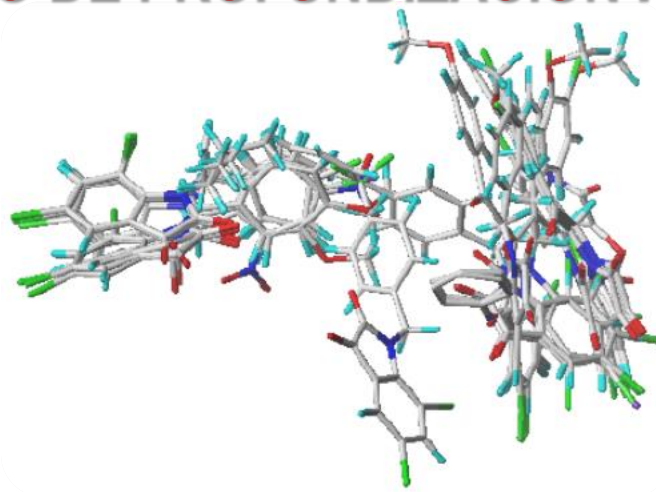
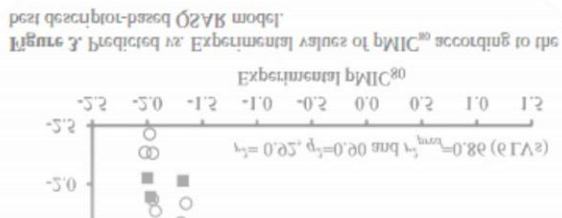


Figure 3. Predicted vs. Experimental values of pMIC₈₀ according to the best descriptor-based QSAR model.



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

1. HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPU

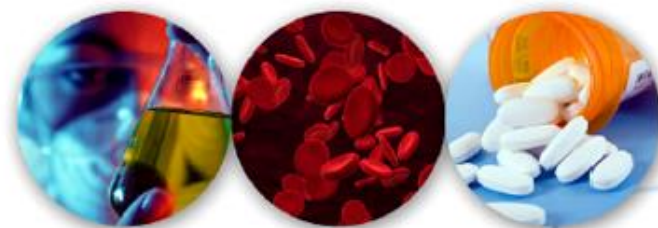
1.1. Propiedades tipo-fármaco.

1.2. Estrategias para integrar propiedades ti
descubrimiento de agentes bioactivos.

1.3. Optimización química del líder: i) ¿Cóm
¿Cómo controlar la estabilidad metabólica?
plasmática? iv) ¿Cómo mejorar la penetración?
¿Cómo evitar la inhibición/inducción de las C
hERG? vii) ¿Cómo prevenir la toxicidad?

Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods

from ADME to Toxicity Optimization



metabolism • solubility • pharmacokinetics

permeability • CYP inhibition

toxicity • prodrugs

Edward H. Kerns and Li Di

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 Fisicoquímicos.

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

Determinación experimental y teórica de la hidrofobicidad.

1.1. PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO (*DRUG-LIKE PROPERTIES*)

El término **tipo-fármaco** involucra el concepto referido a que ciertas propiedades de los compuestos poseen las ventajas para que ellos se transformen exitosamente en fármacos

El término comienza a ser utilizado con el trabajo pivotal de Christopher A. Lipinski y col.

En este trabajo estos autores examinan las propiedades estructurales que afectan las propiedades fisicoquímicas relacionadas con la solubilidad y permeabilidad y sus efectos en la absorción del fármaco en un ser vivo

A partir de este artículo el término **propiedades tipo-fármaco** se expandió y se asoció con otras propiedades que afectan también el ADME/Tox

1.1. PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO (*DRUG-LIKE PROPERTIES*)

Actualmente, considerar las **propiedades tipo-fármaco** tiene que ser un elemento integral en los proyectos de descubrimiento de fármacos (*drug discovery projects*)

Christopher A. Lipinski:

Drug-like is defined as those compounds that have sufficiently acceptable ADME properties and sufficiently acceptable toxicity properties to survive through the completion of human Phase I clinical trials

Los tipo-fármacos son compuestos que tienen propiedades ADME y de toxicidad lo suficientemente aceptables para sobrepasar, hasta la finalización, los ensayos clínicos de Fase I en humanos

Ronald T. Borchardt:

... drug-like properties are ... intrinsic properties of the molecules and it is the responsibility of the medicinal chemists to optimize not only the pharmacological properties but also the drug-like properties of these molecules

... las propiedades tipo-fármaco son ... propiedades intrínsecas de las moléculas y es responsabilidad de los químicos médicos optimizar no solo las propiedades farmacológicas sino también estas propiedades

- Lipinski, C.A. (2000). *Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44, 235–249.

- Borchardt, R.T. (2004). *Scientific, educational and communication issues associated with integrating and applying drug-like properties in drug discovery. In R.Borchardt, E.Kerns, C.Lipinski, D.Thakker, B.Wang (Ed), Pharmaceutical profiling in drug discovery for lead selection*, 451–466. Arlington: AAPS Press.

1.1. PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO (*DRUG-LIKE PROPERTIES*)

Actualmente, considerar las **propiedades tipo-fármaco** tiene que ser un elemento integral en los proyectos de descubrimiento de fármacos (*drug discovery projects*)

Las propiedades de interés incluyen:

- **Propiedades estructurales:**

- *Enlace de hidrógeno*
- *Lipofilicidad*
- *Masa molecular*
- pK_a
- *Área de la superficie polar (PSA)*
- *Forma*
- *Reactividad*

- **Propiedades fisicoquímicas:**

- *Solubilidad*
- *Permeabilidad*
- *Estabilidad química*

1.1. PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO (*DRUG-LIKE PROPERTIES*)

Actualmente, considerar las **propiedades tipo-fármaco** tiene que ser un elemento integral en los proyectos de descubrimiento de fármacos (*drug discovery projects*)

Las propiedades de interés incluyen:

- **Propiedades bioquímicas:**

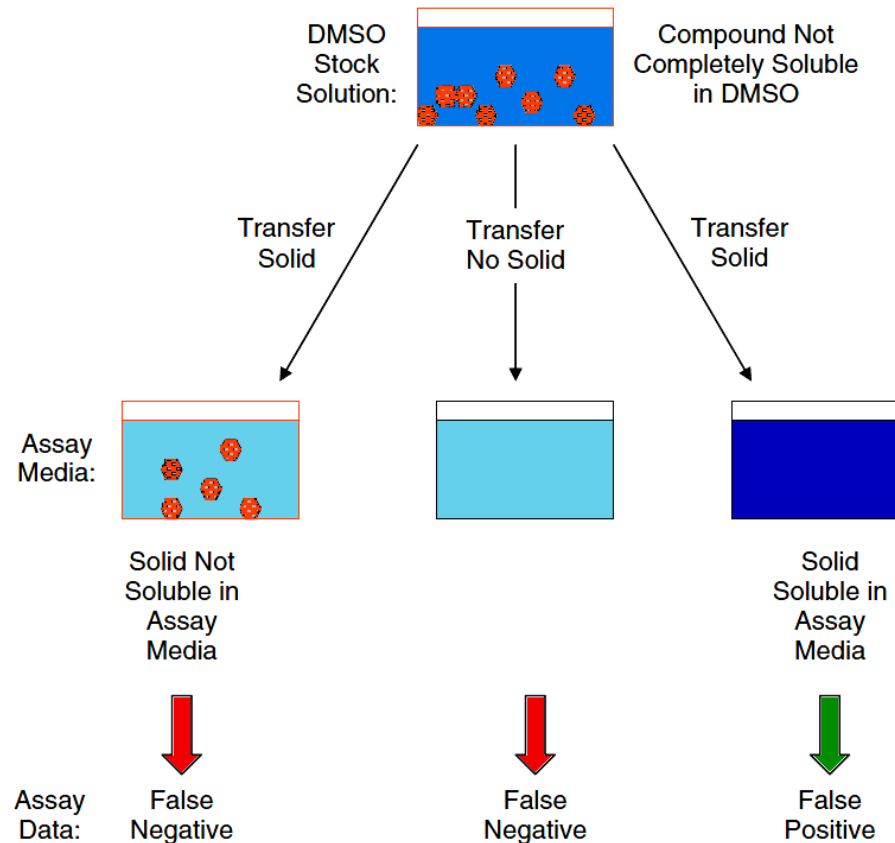
- *Metabolismo (fase I y II)*
- *Unión a proteínas y tejidos*
- *Transporte (ingreso, eflujo)*

- **Farmacocinética y toxicidad:**

- *Depuración*
- *Vida-media*
- *Biodisponibilidad*
- *Interacción fármaco-fármaco*
- *LD₅₀*

Pobres propiedades pueden causar pobres desarrollos de fármacos

- Baja o inconsistentes bioactividades, a partir de los bio-ensayos *in vitro*, pueden responder a la precipitación, debido a la **baja solubilidad del compuesto** en el medio del bio-ensayo o por las **diluciones** previas al ensayo



Pobres propiedades pueden causar pobres desarrollos de fármacos

- Baja o inconsistentes bioactividades, a partir de los bio-ensayos *in vitro*, pueden responder a la precipitación, debido a la **baja solubilidad del compuesto** en el medio del bio-ensayo o por las **diluciones** previas al ensayo
- Baja bioactividad puede responder a la **inestabilidad química** del compuesto en la matriz del test
- Una inesperada relevante disminución de la actividad puede aparecer cuando se cambia de un ensayo en enzima (o receptor) a un ensayo basado en célula. Esto puede responder a la **pobre permeabilidad** del compuesto por la membrana celular, ya que el compuesto debe penetrar hasta alcanzar la diana intracelular

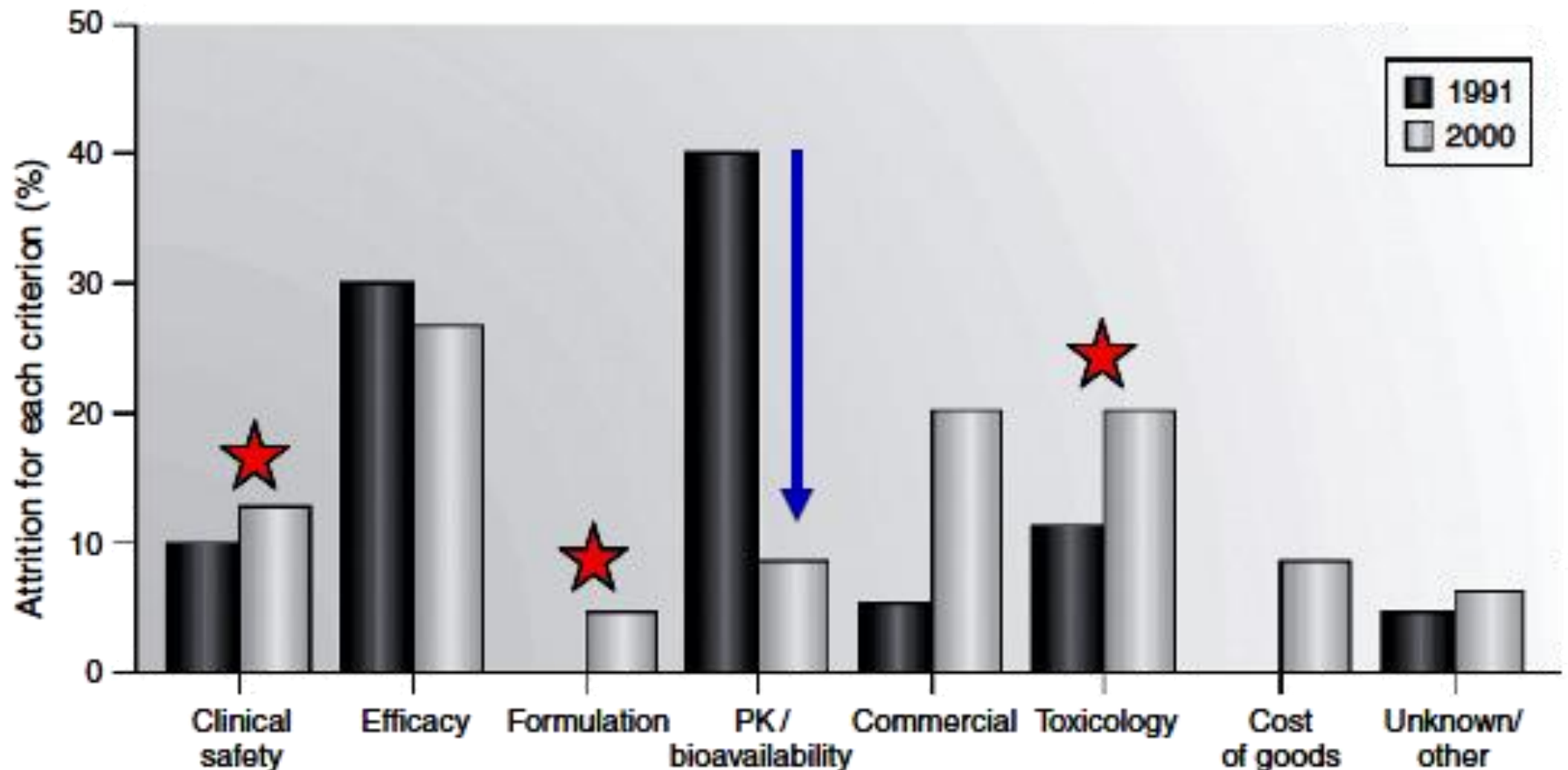
Pobres propiedades pueden causar pobres desarrollos de fármacos

- Los compuestos pueden ser **inestables** o **insolubles en disoluciones de DMSO** cuando son almacenados y experimentan ciclos de congelado-descongelado que modifican los **polimorfos** y por ende las solubilidades
- Pobre eficacia *in vivo* en el sistema nervioso central puede responder a la **pobre penetración de la BBB**
- Pobre eficacia *in vivo* puede responder a bajas concentraciones en plasma o en el tejido diana resultado de una **pobre farmacocinética, baja biodisponibilidad** o **inestabilidad en sangre**

Cambiando el énfasis en las propiedades durante el desarrollo

- En el **pasado**, el foco estaba en la unión al sitio activo de la diana. Ésta era la prioridad en el descubrimiento de la química médica
- Sin embargo, si el foco es SÓLO la actividad, los investigadores podrían arribar a un candidato con propiedades, como futuro fármaco, peores que el hit original
- Por ejemplo, el candidato puede poseer una polaridad tal que le permita penetrar la BBB y llegar al SNC, pero puede ser inestable y rápidamente depurado por el metabolismo del primer pasaje o puede ser tan insoluble que no es absorbido por el intestino

Cambiando el énfasis en las propiedades durante el desarrollo



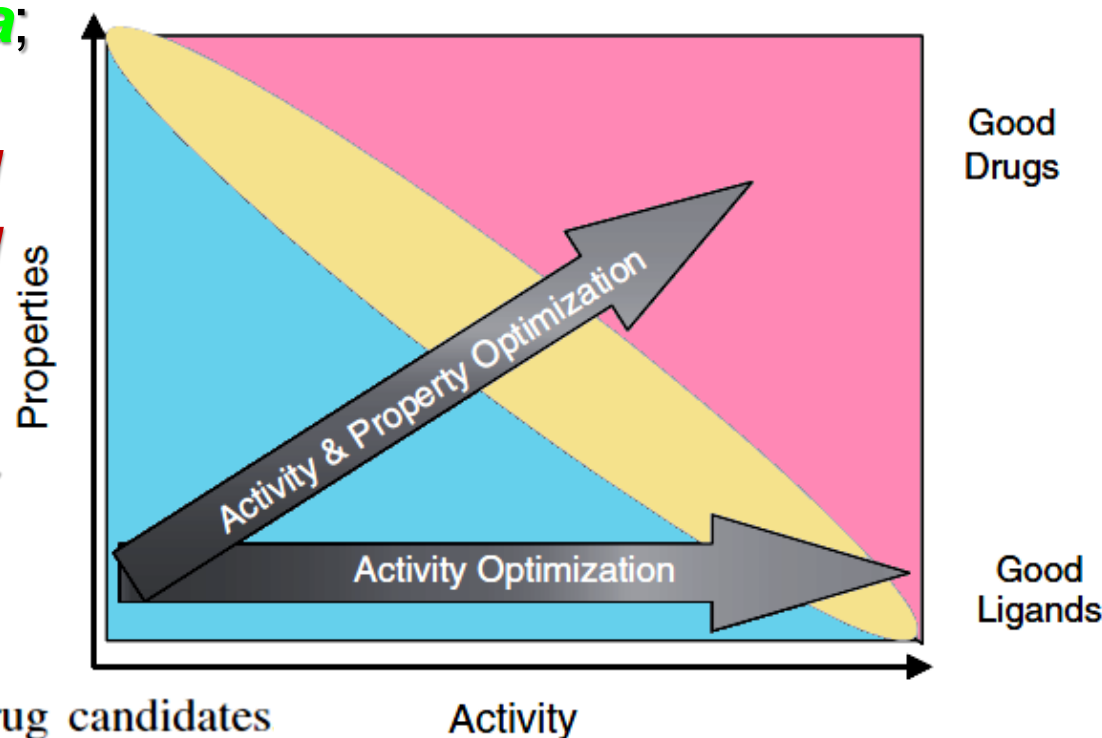
Between 1991 and 2000, development attrition due to pharmacokinetics (PK) and bioavailability was greatly reduced. Toxicology, clinical safety, and formulation remain significant drug-like property issues.

Cambiando el énfasis en las propiedades durante el desarrollo

Focalizarse inicialmente en la actividad puede rendir compuestos muy efectivos como ligandos de la diana, pero con propiedades inadecuadas para transformarse en un fármaco exitoso

Por ejemplo, el **incremento de la lipofilicidad** puede **aumentar la interacción con la diana**; sin embargo, esto también puede **reducir solubilidad** y **cambiar la estabilidad metabólica**

La aproximación debe ser equilibrada

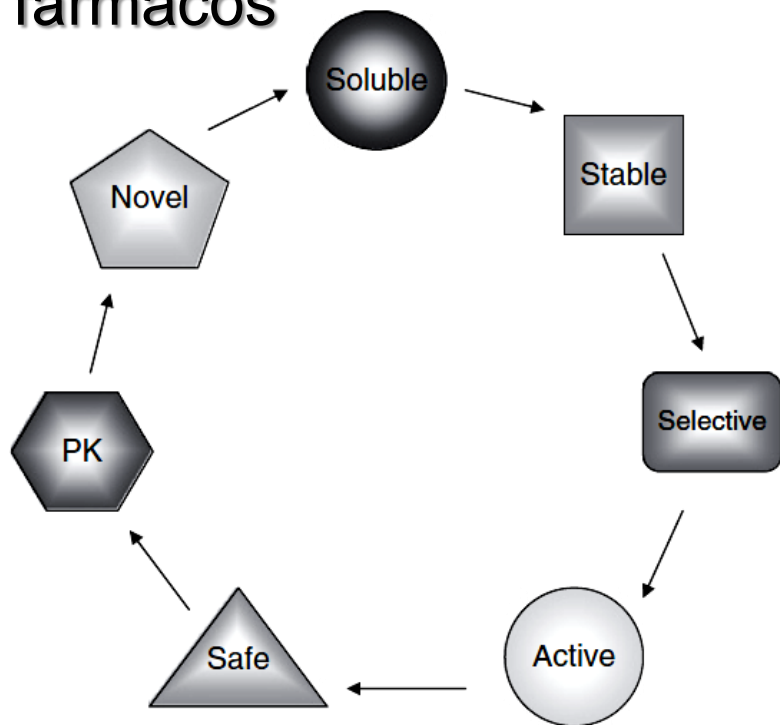
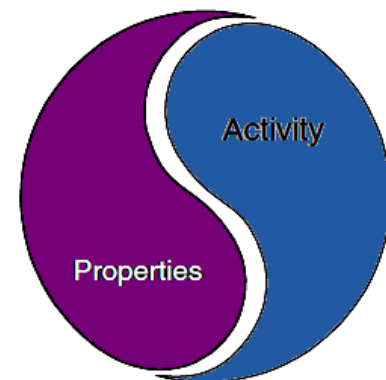


Changing strategy for drug candidates

Activity

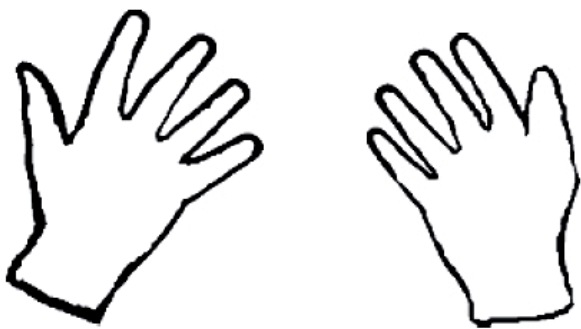
Cambiando el énfasis en las propiedades durante el desarrollo

Una aproximación holística puede rendir candidatos que puedan transformarse en buenos fármacos



La aproximación balanceada es ahora común en el desarrollo de fármacos:

Buenas actividades y buenas propiedades tipo-fármaco deben ser complementarias y son ambas necesarias para un buen producto final



Los científicos tienen numerosos desafíos y deben realizar malabares

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 Fisicoquímicos.

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

Determinación experimental y teórica de la hidrofobicidad.

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Propiedades fisicoquímicas

Reglas para obtener en forma rápida perfiles de propiedades a partir de la estructura

- El uso de “reglas” es un método rápido
- Las reglas son un conjunto de directrices usando las propiedades estructurales que permitan saber si los compuestos poseen alta probabilidad de cumplir con cierta propiedad (por ej. ser bien absorbidos después de la dosificación oral)
- Se puede analizar las exigencias, a partir del examen visual de la estructura o a través del cálculo utilizando un software
- Los resultados no son absolutos, ni establecen valores límite estrictos. Sin embargo, pueden ser eficaces y eficientes

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Regla de Lipinski (*rule of five*)

- La regla desarrollada por Lipinski y col. en Pfizer, empresa que la usó durante un largo tiempo antes de su publicación, derivó del examen de las propiedades estructurales de 2200 compuestos que superaban los ensayos clínicos de fase I, estudios de toxicidad y farmacocinética, pasando a los de fase II
- La regla es fácil, rápida y no tiene costo de uso
- El mnemotecnica del “5” hace a las reglas fácil de recordar
- Es intuitivamente evidente para los químico-médicos
- Funciona efectivamente

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Regla de Lipinski (*rule of five*)

El artículo original plantea que: la pobre absorción o permeación es más probable cuando el compuesto posee:

- > 5 grupos donadores de EDH (la suma de todos los OHs y NHs)
- $MW > 500$
- $\log P > 5$ (o $M\log P > 4.15$)
- >10 grupos aceptores de EDH (la suma de todos los Ns y Os)
- Sustratos de transportadores biológicos son excepciones a la regla

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Regla de Lipinski (*rule of five*)

El artículo o es más prob

- > 5 grupos NHs)

- MW > 500

- logP > 5 (o

► Examples of Counting Hydrogen Bonds for Lipinski Rules

Functional group	H-bond donor	H-bond acceptors
Hydroxyl	1 (OH)	1 (O)
Carboxylic acid	1 (OH)	2 (2 Os)
-C(O)-N-R ₂	0	2 (N, O)
Primary amine	2 (NH ₂)	1 (N)
Secondary amine	1 (NH)	1 (N)
Aldehyde	0	1 (O)
Ester	0	2 (O)
Ether	0	1 (O)
Nitrile	0	1 (N)
Pyridine	0	1 (N)

La "violación" de una de las condiciones no resulta en una mala absorción

Sólo la probabilidad de mala absorción aumenta al aumentar el número de condiciones rotas y la medida en que los valores se alejan de ellas

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Regla de Veber

- Veber y col., de SmithKline Beecham Pharmaceuticals, propusieron otras condiciones estructurales necesarias para un adecuado incremento de la biodisponibilidad oral en ratas (1100 candidatos analizados):

- ≤ 10 enlaces rotables (enlace simple, no en un anillo, unido a un átomo no-hidrógeno y no terminal, sin incluir el enlace C-N de amidas por su alta energía de rotación)

- $\leq 140 \text{ \AA}^2$ PSA

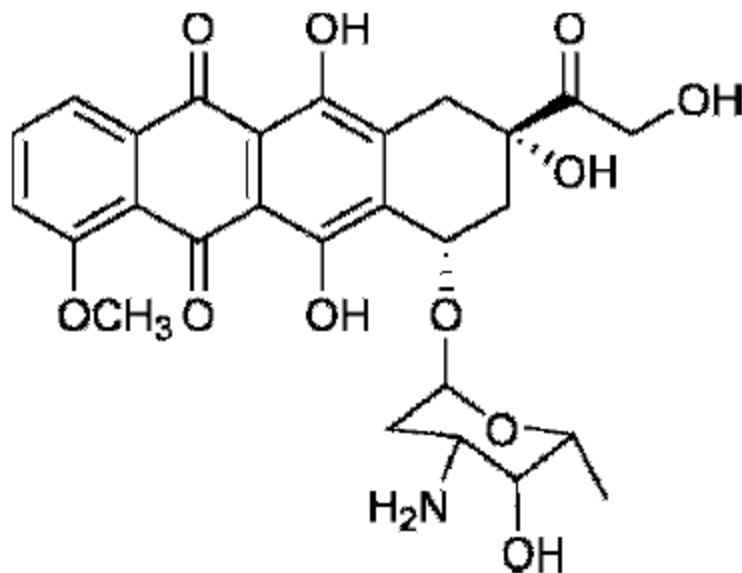
Polar Surface Area (PSA) (topological polar surface area, TPSA)

- ≤ 12 en total de grupos que establecen EDH como aceptor o donador

- Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y., Smith, B.R., Ward, K.W., Kopple, K.D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2615–2623.

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Ejemplos



Biodisponibilidad oral próxima al 5 %

Lipinski Rules

- H-bond donors = 7

• MW = 543

• ClogP = -1.7

• H-bond acceptors = 12

Veber Rules

- Rotatable bonds = 5

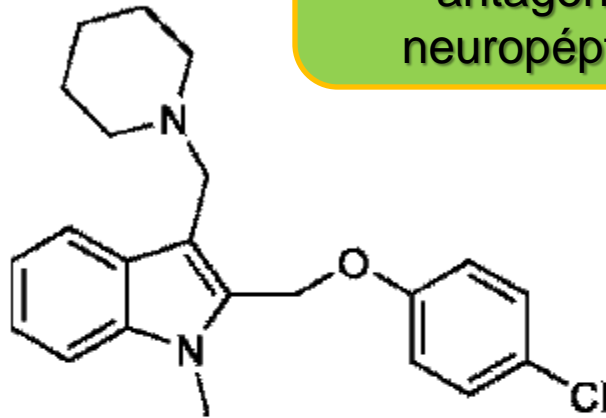
• PSA = 206

• Total H-bonds = 19

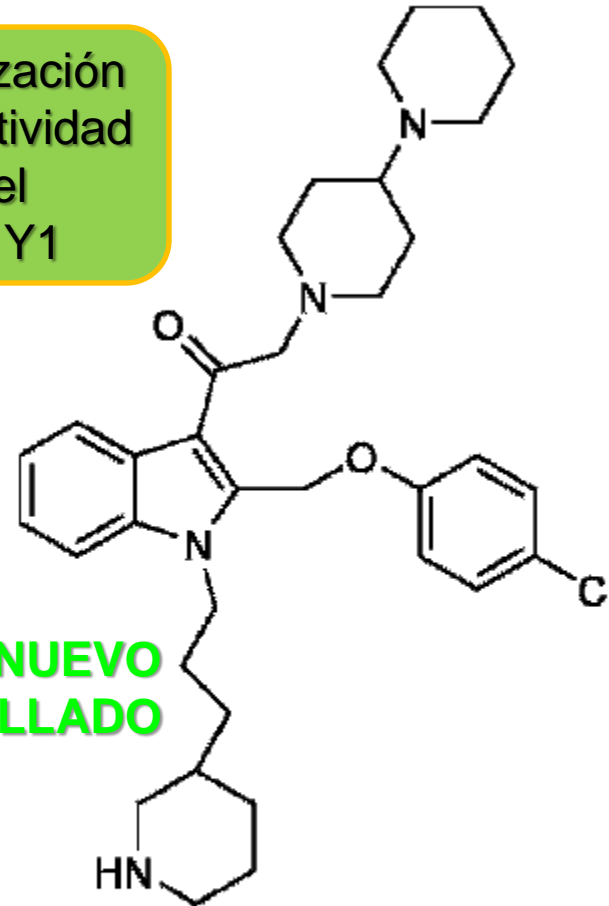
1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Ejemplos

Proceso de optimización estructural para actividad antagonista del neuropéptido Y Y1



LÍDER

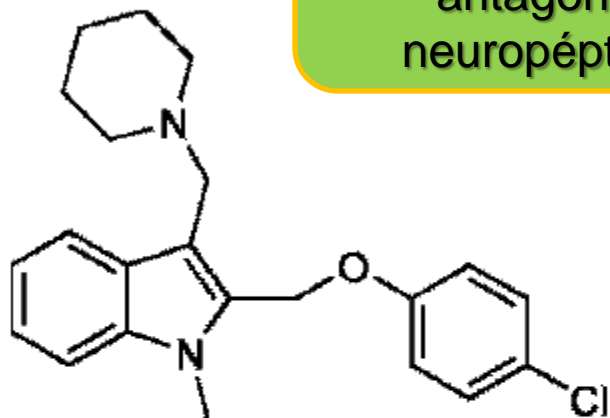


COMPUESTO NUEVO
DESARROLLADO

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Ejemplos

Proceso de optimización estructural para actividad antagonista del neuropéptido Y Y1



LÍDER

Potency = 2 μ M

HBD = 0

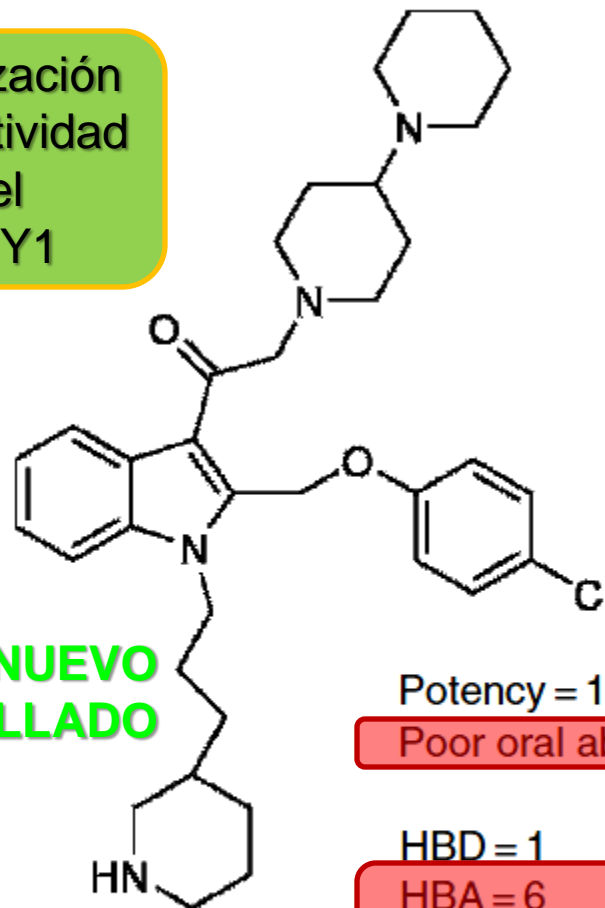
HBA = 3

MW = 369

Log P = 5.7

PSA = 17

Rotatable bonds = 6



**COMPUESTO NUEVO
DESARROLLADO**

Potency = 1 nM

Poor oral absorption

HBD = 1

HBA = 6

MW = 591

Log P = 7.3

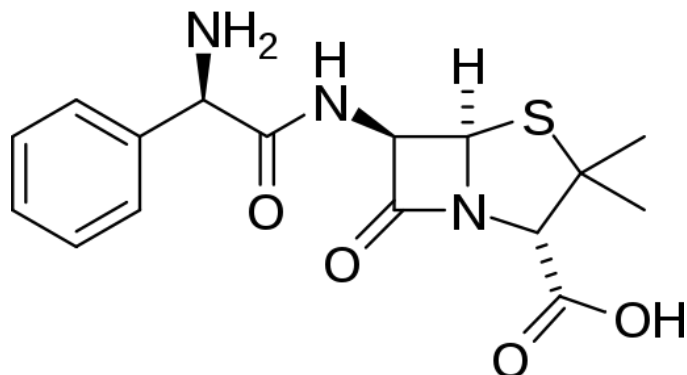
PSA = 50

Rotatable bonds = 11

Total HB = 7

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Ejemplos



Ampicillin

Percent of human intestinal absorption: 45 %

HBD = 4

HBA = 7

MW = 349.4

Log P = -0.87

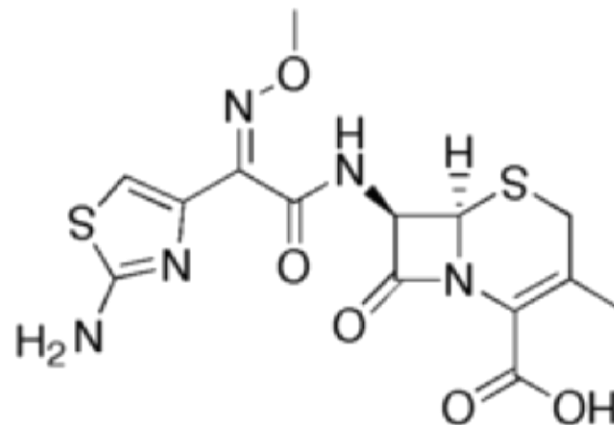
PSA = 112.73 Å²

Rotatable bonds = 4

Total HB = 11

Lipinski

Veber



Cefpodoxime

HBD = 3

HBA = 12

MW = 511.6

Log P = 1.83

PSA = 162.53 Å²

Rotatable bonds = 10

Total HB = 15

Percent of human intestinal absorption **21 %**

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Otras reglas

Pardridge ó Clark & Lobell

- Propuestas para la permeabilidad de la BBB

- *Pardridge, W.M. (1995). Transport of small molecules through the blood-brain barrier: Biology and methodology. Advanced Drug Delivery Reviews, 15, 5–36.*

Pardridge

- ▶ H-bonds (total) < 8–10
- ▶ MW < 400–500
- ▶ No acids

Clark and Lobell et al.

- ▶ $N + O < 6$
- ▶ $PSA < 60\text{--}70 \text{ \AA}^2$
- ▶ MW < 450
- ▶ $\text{Log } D = 1\text{--}3$
- ▶ $\text{ClogP} - (N + O) > 0$

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Otras reglas

Pardridge ó Clark & Lobell

- Propuestas para la permeabilidad de la BBB

- *Pardridge, W.M. (1995). Transport of small molecules through the blood-brain barrier: Biology and methodology. Advanced Drug Delivery Reviews, 15, 5–36.*

Oprea

- “*Rule of 3*” para que un compuesto tenga características de líder:

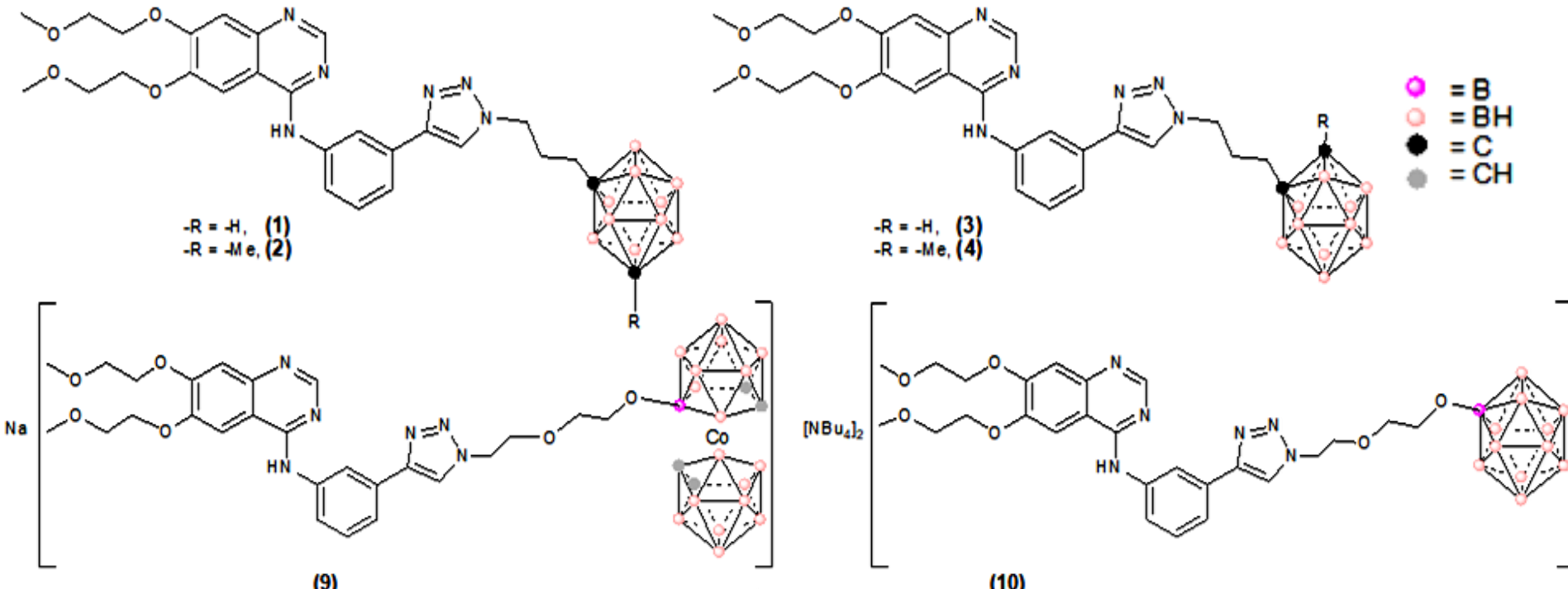
- $MW \leq 300$
- $Clog P \leq 3$
- Enlaces rotables ≤ 3
- EDH donador ≤ 3
- EDH aceptor ≤ 3
- $PSA \leq 60 \text{ \AA}^2$

- *Congreve, M., Carr, R., Murray, C., Jhoti, H. (2003). A “rule of three” for fragment-based lead discovery? Drug Discovery Today, 8, 876–877.*

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Desventajas Reglas

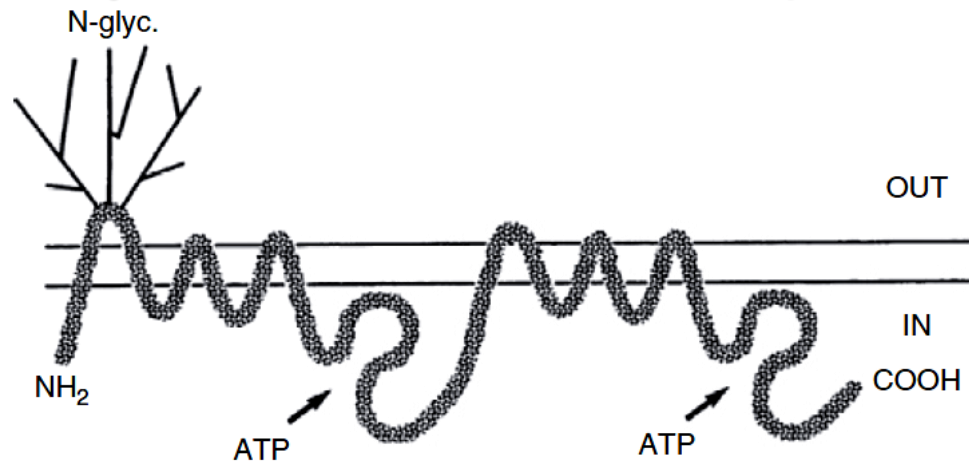
- Una población de compuestos siempre queda fuera de las predicciones
- “Nuevos” grupos funcionales no han sido tenido en cuenta dentro de los compuestos utilizados para generar las reglas



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad Transportadores de EFLUJO

- Glipoproteína P (Pgp, genes MDR1 y ABCB1) es uno de los sistemas de eflujo de mayor relevancia en el proceso de desarrollo de fármacos



- Fue inicialmente identificada como la principal causa de resistencias de células tumorales a fármacos de estructuras muy variadas (paclitaxel, etopósido)

- Ha sido, también, identificada en: BBB, intestinos, hígado, riñones, glándula adrenal, útero grávido

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

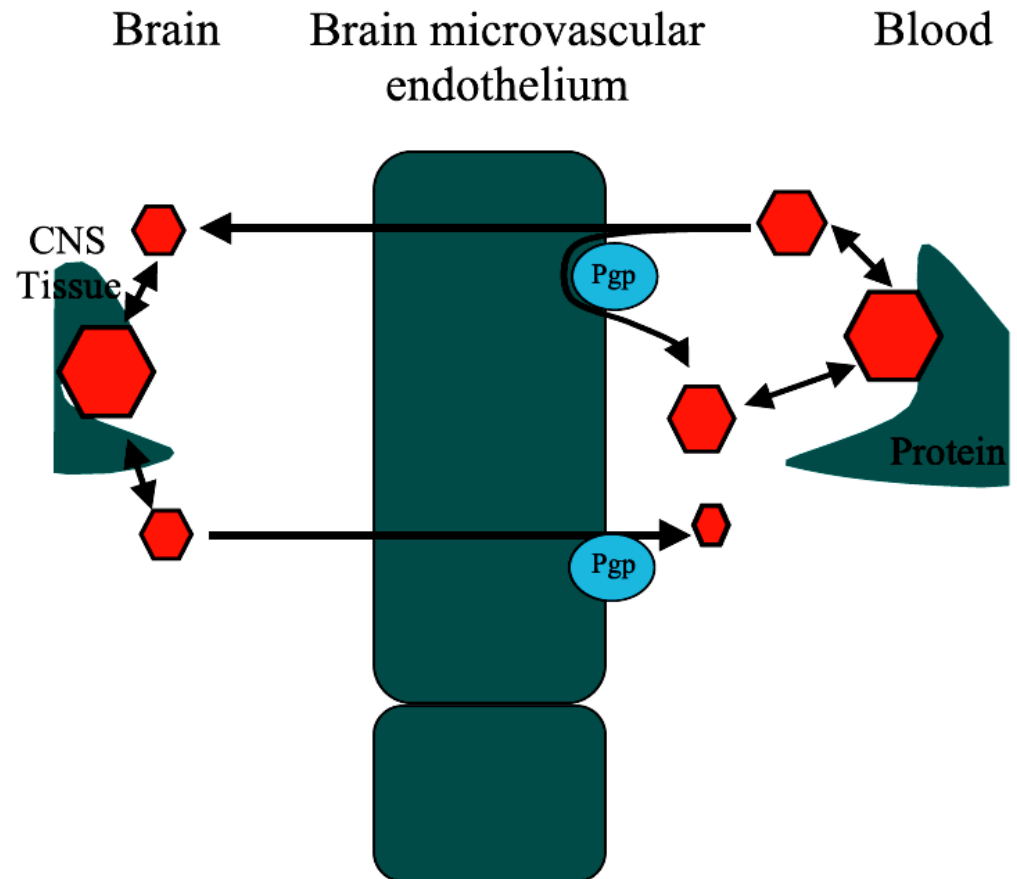
Reglas para Pgp

- “rules of 4”: un compuesto es sustrato de Pgp si su estructura tiene:

- $N + O \geq 8$
- $MW > 400$
- ácido con $pK_a > 4$

mientras que no será sustrato si:

- $N+O \leq 4$
- $MW < 400$
- base con $pK_a < 8$



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

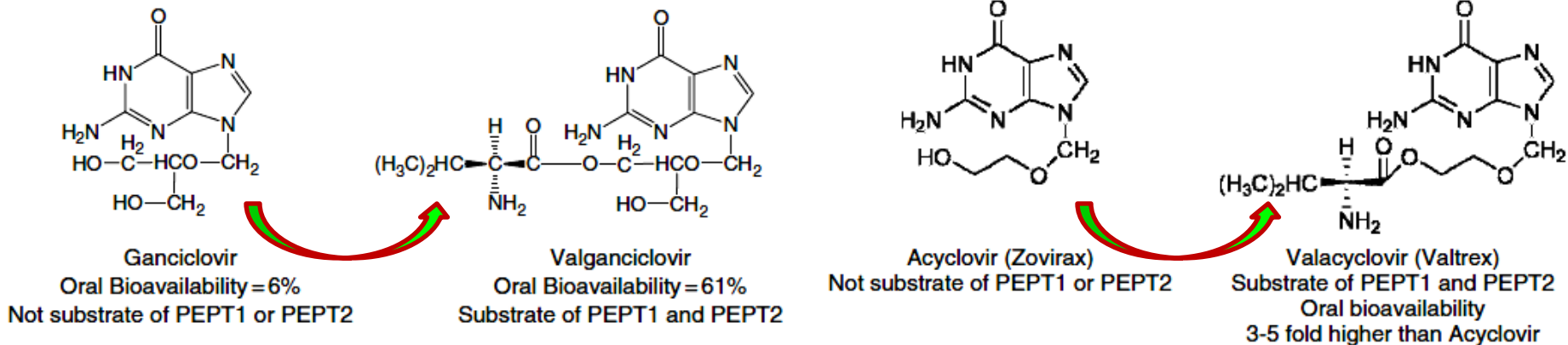
Disposición, metabolismo y seguridad Transportadores de EFLUJO

- **BCRP**: proteína de resistencia en cáncer de mama (elimina topotecan)
Se expresa en otros tejidos (placenta, hepatocitos, intestino delgado)
- **MRP2**: proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos
También contribuye en multiresistencia en cáncer
También es conocida como cMOAT (por ser multiespecífica para transportar aniones orgánicos)
Se expresa en intestino, hepatocitos y riñones
- En **BBB**: son operativos Pgp, MRPs, OATs, transportadores de ácido glutámico/AA ácidos y de taurina

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad Transportadores de INGRESO

- **OATPs**: polipéptidos transportadores de aniones orgánicos
BBB, hepatocitos, epitelio renal, hígado, intestino
- **PEPTs**: transportadores de di/tri péptidos

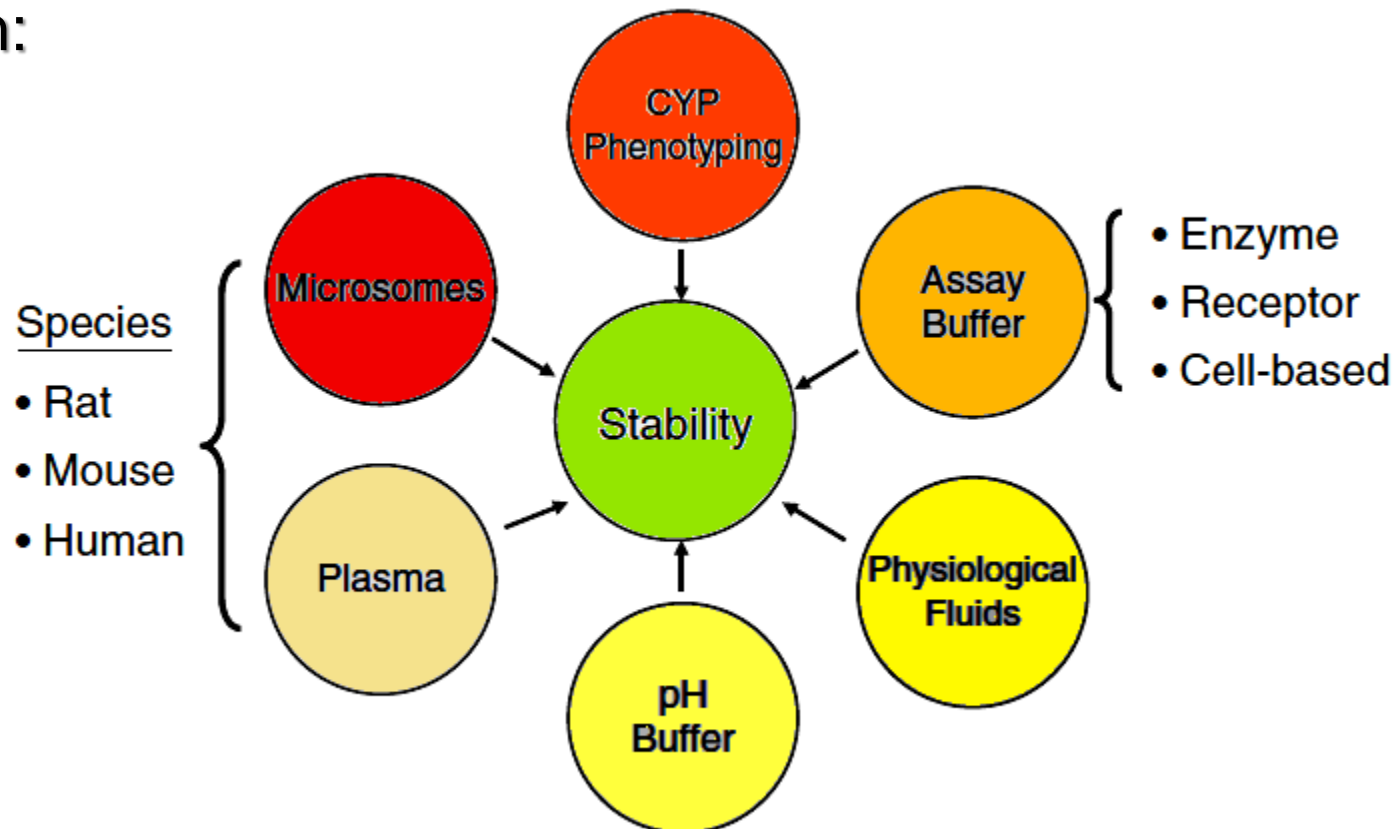


- **OATs**: transportadores de aniones orgánicos
- **OCTs**: transportadores de cationes orgánicos
- **LATs**: transportadores de AA neutros
- **MCTs**: transportadores de ácidos monocarboxílicos
- etc.

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad Estabilidad

- Los estudios *in vitro* para conocer la estabilidad de una entidad en el proceso de descubrimiento de fármaco se puede esquematizar en:

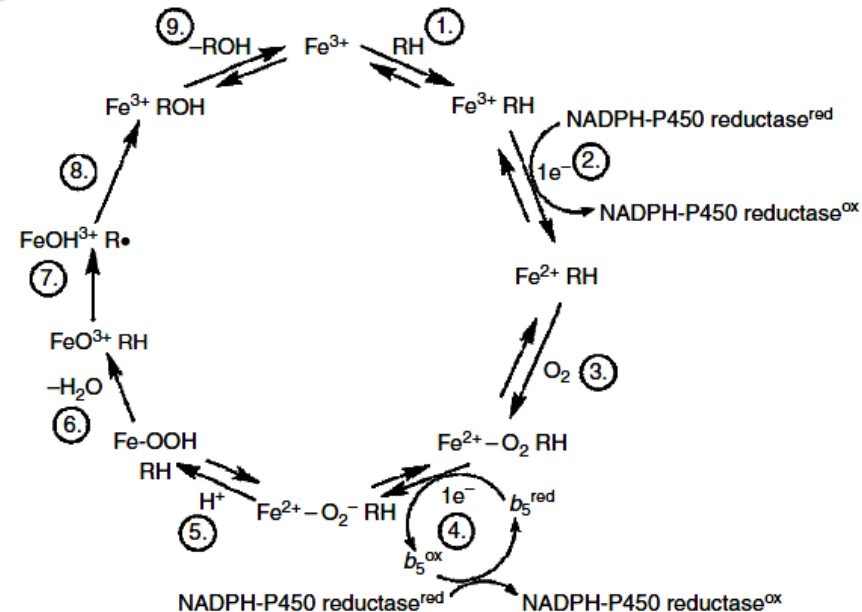


1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

Metabolismo de fase I

- Son reacciones, básicamente oxidación y reducción, que modifican la estructura del compuesto
- Muchas familias de enzimas catalizan estas reacciones. Las más relevantes son las monooxigenasas: i) familia de citocromo P450; ii) familia de flavina monooxigenasas (FMO)
- En la familia CYPs (existen más de 400 isoformas) un Fe, de un hemo, es el responsable del proceso redox y la contraparte es el NADPH
Se encuentran en mamíferos (hígado, riñones, pulmones, intestinos, colon, cerebro, piel y mucosa nasal), insectos, plantas, hongos y bacterias

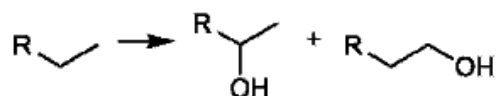


1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

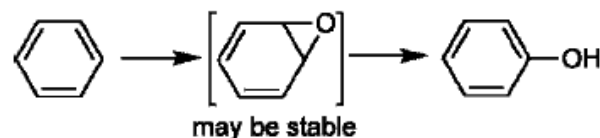
Disposición, metabolismo y seguridad

Metabolismo de fase I: Reacciones más relevantes

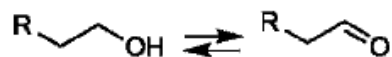
Aliphatic Oxidation (Cytochrome P450 (CYP) [Endoplasmic reticulum (ER)])



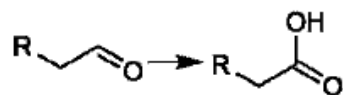
Aromatic Oxidation (CYP [ER])



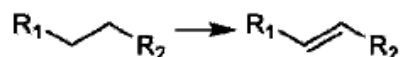
Alcohol Oxidation (Alcohol Dehydrogenase, reversible [Cytosol])



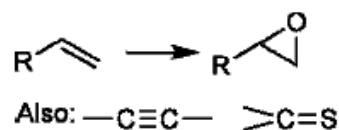
Aldehyde Oxidation (Aldehyde Dehydrogenase [Cytosol, Mitochondria])



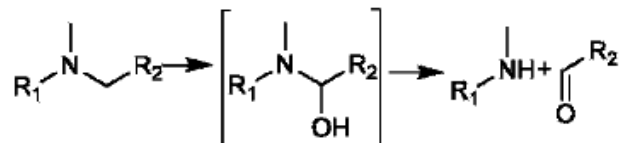
Dehydrogenation (CYP [ER])



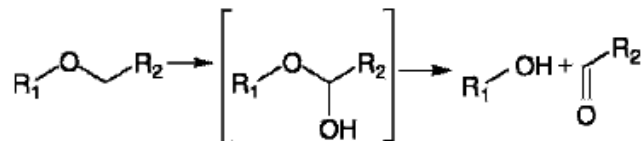
Epoxidation (CYP [ER])



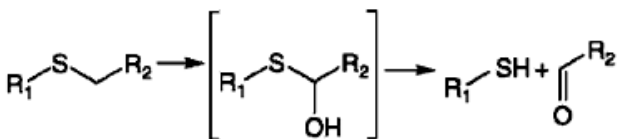
N-Dealkylation (CYP [ER])



O-Dealkylation (CYP [ER])



S-Dealkylation (CYP [ER])

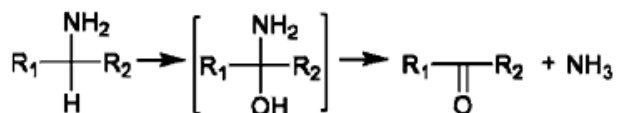


1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

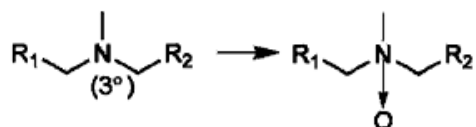
Disposición, metabolismo y seguridad

Metabolismo de fase I: Reacciones más relevantes

Oxidative Deamination (Monoamine- & Diamine-Oxidases [Mitochondria])



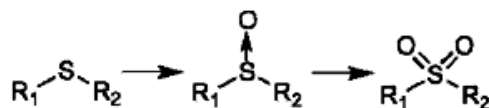
N-Oxidation (Flavin Monooxygenase (FMO) [ER])



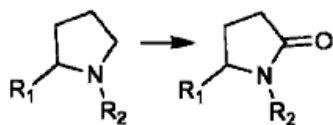
N-Hydroxylation (CYP [ER])



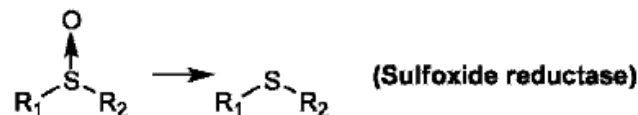
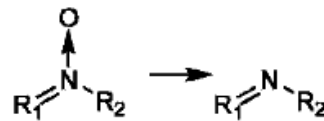
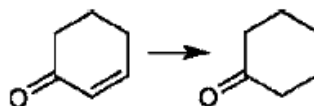
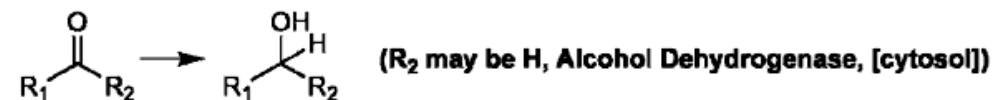
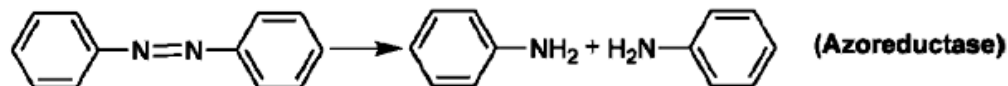
S-Oxidation (FMO [ER])



Cyclic Amines to Lactams (Aldehyde oxidase)



Reductions



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

CYPs:

- Si bien un fármaco puede ser metabolizado por más de una CYP, se han descrito ciertas especificidades estructurales

► Characteristics of CYP Isozyme Substrates

CYP	Range of Log P	Other characteristics	Typical substrate
3A4	0.97 to 7.54	Large molecules	Nifedipine
2D6	0.75 to 5.04	Basic (Ionized)	Propranolol
2C9	0.89 to 5.18	Acidic (Nonionized)	Naproxen
1A2	0.08 to 3.61	Planar amines and amides	Caffeine

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

CYPs:

- Si bien un fármaco puede ser metabolizado por más de una

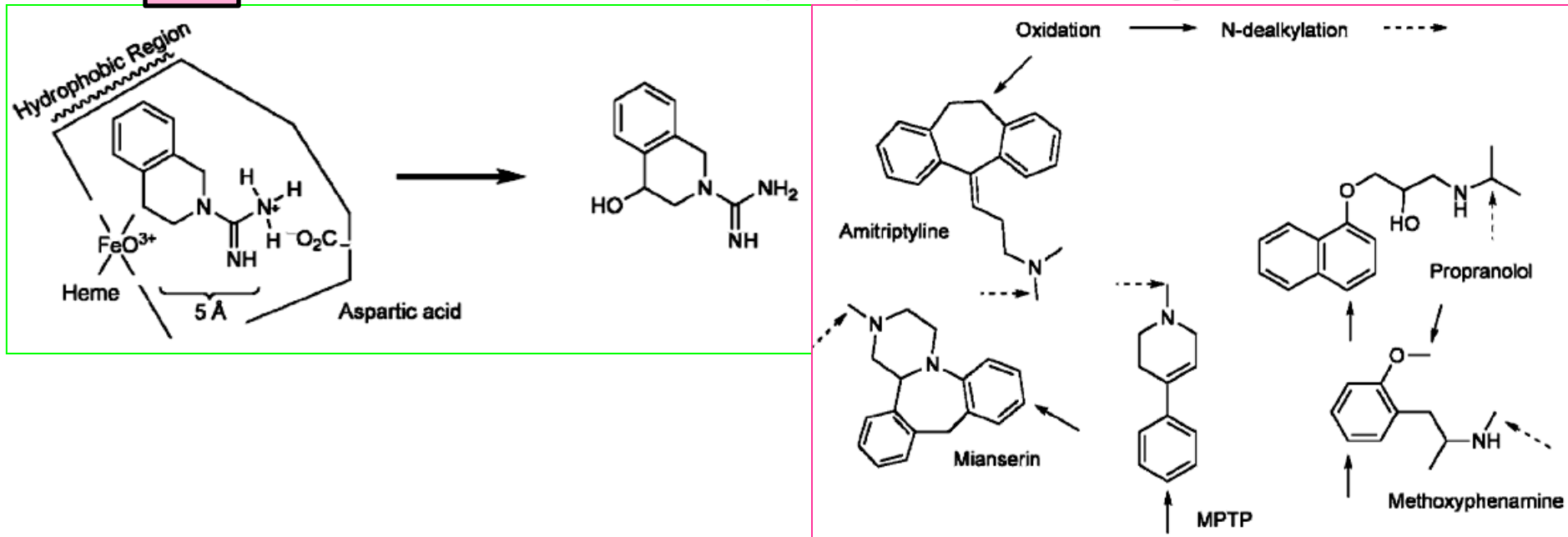
- \geq un átomo de N básico
- Área hidrofóbica plana (por ej. aromático planar) cerca del sitio de oxidación
- 5 – 7 Å desde el nitrógeno básico (cargado a pH 7.4) al sitio de oxidación
- PEM negativo cerca de la parte planar

2D6

0.75 to 5.04

Basic (Ionized)

Propranolol



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

CYPs:

- Si bien un fármaco puede ser metabolizado por más de una CYP, se han descrito ciertas especificidades estructurales

► Characteristics of CYP Isozyme Substrates

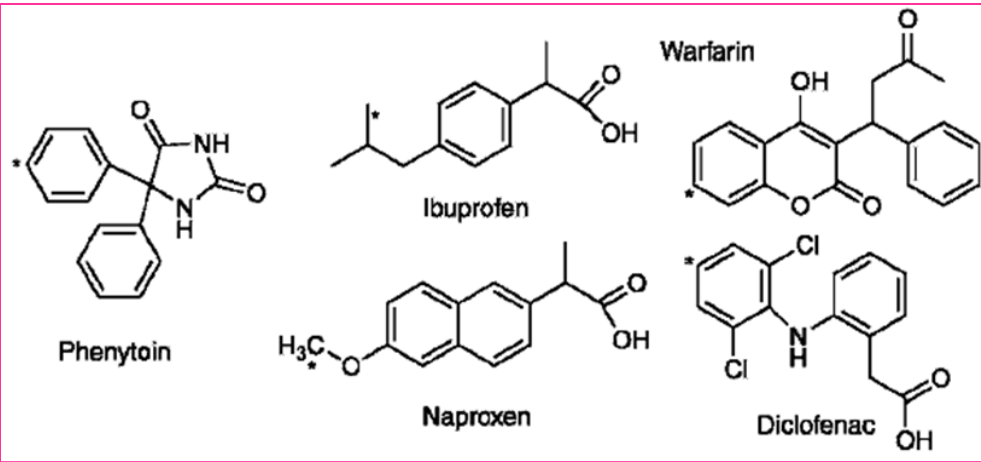
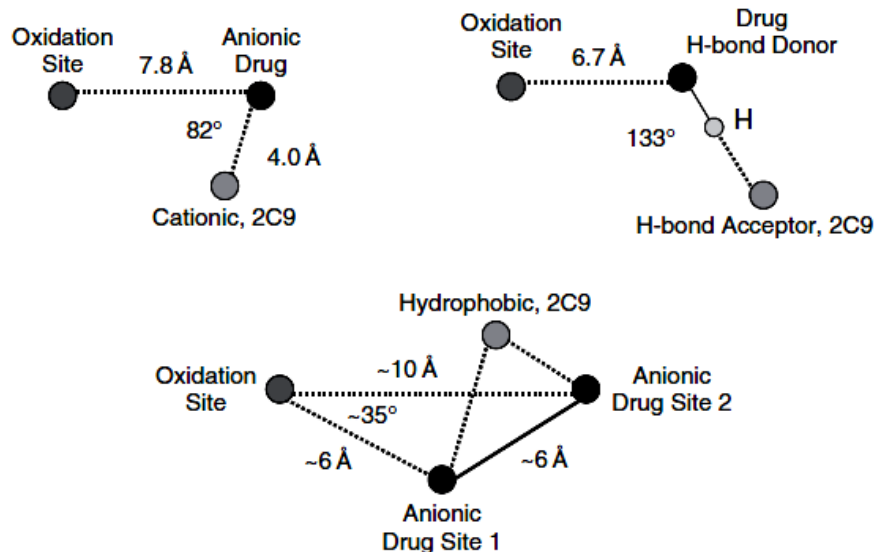
- dipolo alto o cargas negativas
- rico en oxígenos (por ej. ácido carboxílico), EDH acceptor
- Anillo aromático o grupo que promueva interacción lipofílica con CYP

2C9

0.89 to 5.18

Acidic (Nonionized)

Naproxen



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

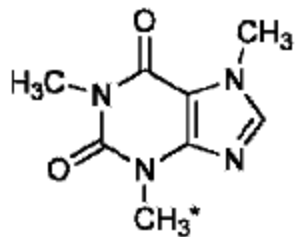
Disposición, metabolismo y seguridad

CYPs:

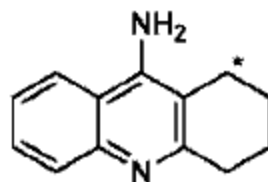
- Si bien un fármaco puede ser metabolizado por más de una CYP, se han descrito ciertas especificidades estructurales

► Characteristics of CYP Isozyme Substrates

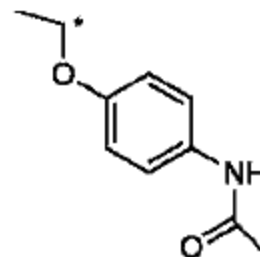
CYP	Range of Log P	Other characteristics	Typical substrate
3A4	0.97 to 7.54	Large molecules	Nifedipine
2D6	0.75 to 5.04	Basic (Ionized)	Propranolol
2C9	0.89 to 5.18	Acidic (Nonionized)	Naproxen
1A2	0.08 to 3.61	Planar amines and amides	Caffeine



Caffeine



Tacrine



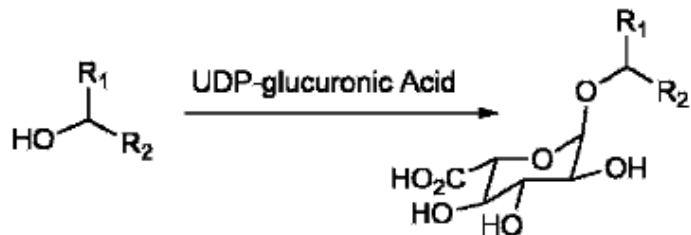
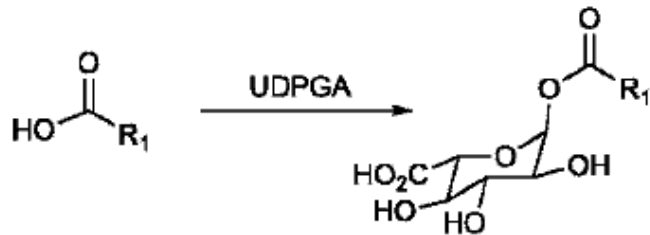
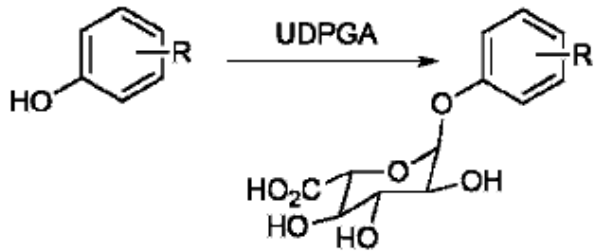
Phenacetin

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

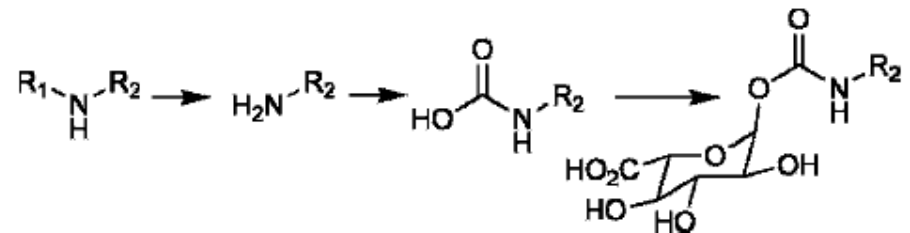
Metabolismo de fase II: Incorporación de grupos funcionales polares

Glucuronidation (UDP-glucuronosyl transferase [ER])

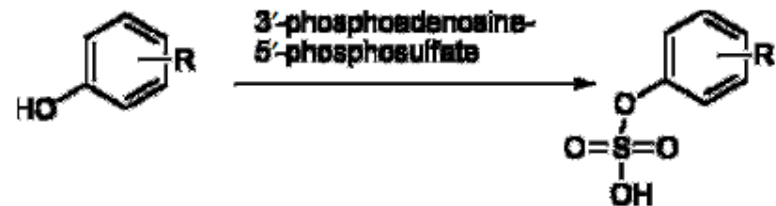


Also: anilines, amines, amides, N-hydroxyls, pyridines and sulfides

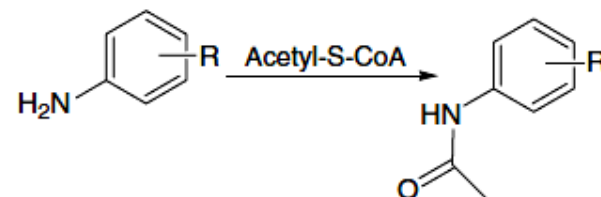
Carbamic Acid Glucuronidation



Sulfation (Sulfotransferase [cytosol])



Acetylation (N-Acetyltransferases [cytosol])



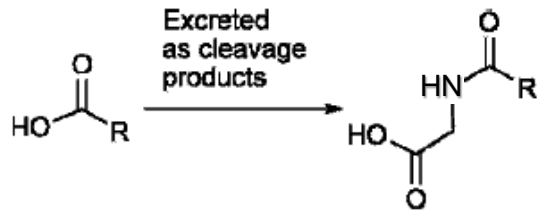
Also: 1°, 2° Amines, Hydrazines, Hydrides; R-NH-OH → -NH-O-COCH₃

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

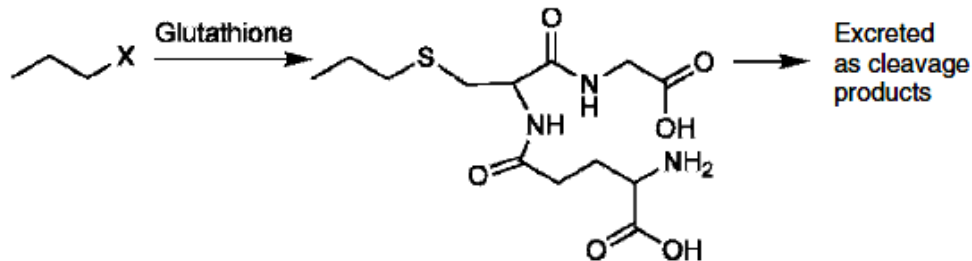
Metabolismo de fase II: Incorporación de grupos funcionales polares

Glycination [mitochondria]



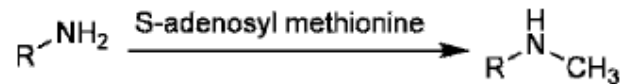
Also: other amino acid additions (e.g., taurine, glutamine)

Glutathione Conjugation (Glutathione-S-transferases [cytosol])



X: Halogen, Electron-deficient double bond, or epoxide

Methylation (Methyl transferase)



Also: O-methylation, S-methylation

Methylation (Catechol O-methyl transferase)



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad Unión a proteínas plasmáticas

- Albúmina (BSA), glicoproteína α 1-ácida (AGP), lipoproteínas (VHDL, HDL, LDL), eritrocitos, α -, β - y γ -globulinas

► Structure Modification Strategies to Reduce PPB in Order of Highest to Lowest Potential Effect

Structure Modification Strategy

Reduce lipophilicity (Log P for acids, Log $D_{7.4}$ for nonacids)

Reduce acidity (increase pK_a of the acid)

Increase basicity (increase pK_a of the base)

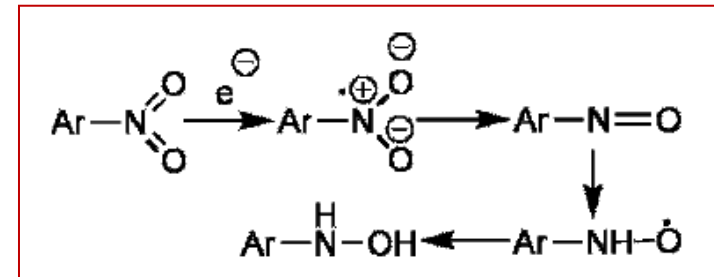
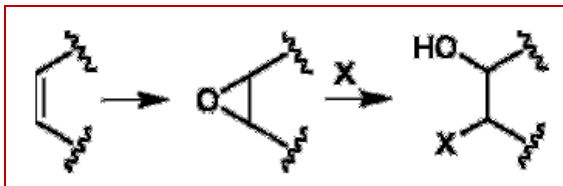
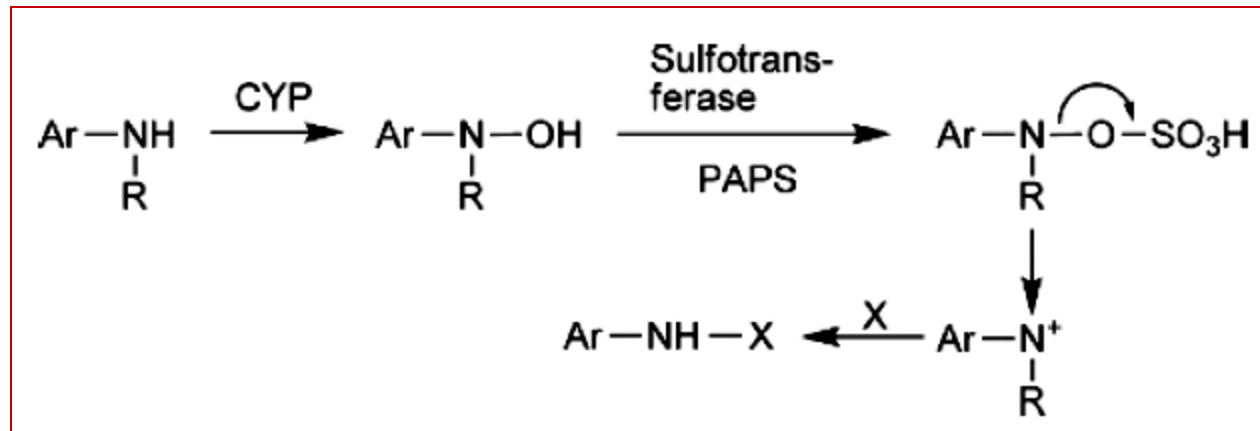
Reduce nonpolar area

Increase PSA (increasing PSA increases hydrogen bonding)

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad Formación de metabolitos reactivos

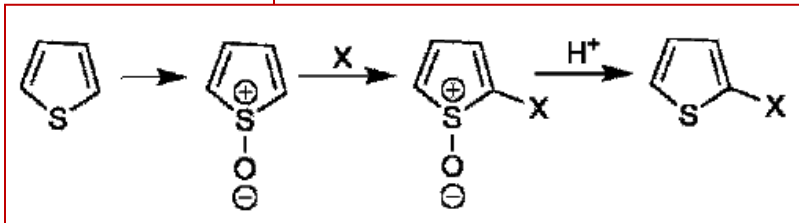
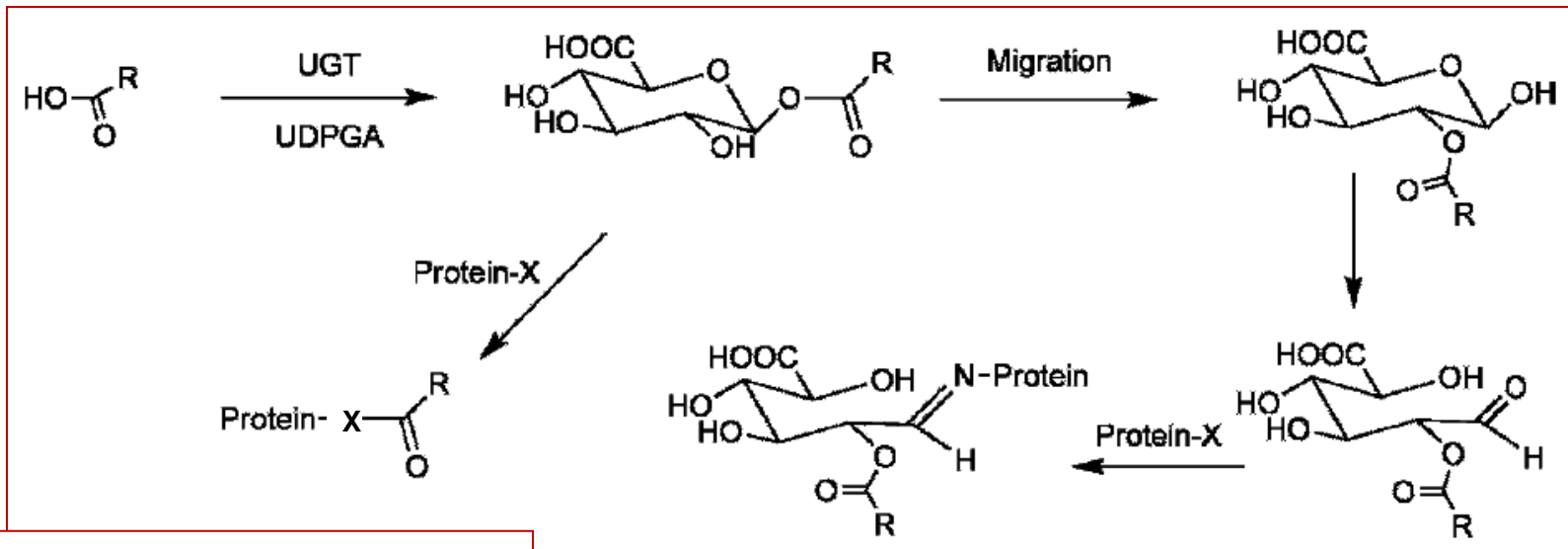
- Ciertos grupos funcionales son reconocidos por su capacidad de transformarse en especies tóxicas (en general electrófilos)
- Esto se debe tener en cuenta en el diseño de fármacos



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad Formación de metabolitos reactivos

- Ciertos grupos funcionales son reconocidos por su capacidad de transformarse en especies tóxicas (en general electrófilos)
- Esto se debe tener en cuenta en el diseño de fármacos



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

Interacción fármaco-fármaco

Inhibición de CYP

- Un fármaco, el **perpetrador**, se une a la isoenzima y el otro fármaco, la **víctima**, no se metaboliza y por ende incrementa su concentración a niveles **tóxicos**
- La inactivación de CYP puede ocurrir por unión irreversible
- La inhibición de CYP causa la retirada del fármaco del uso clínico

► Drug Withdrawals due to CYP Inhibition

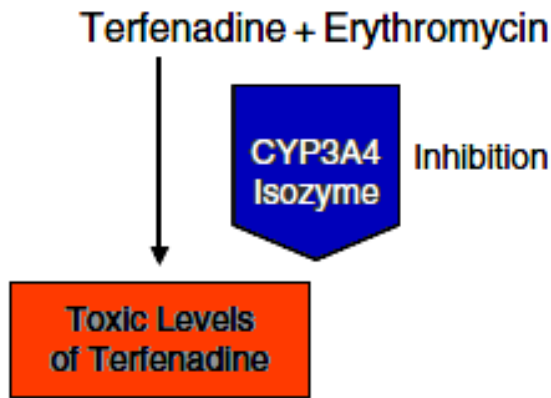
Drug	Generic name	Date voluntarily withdrawn
Posicor	Mibefradil dihydrochloride	June 1998
Seldane	Terfenadine	February 1998
Hismanal	Astemizole	June 1999

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

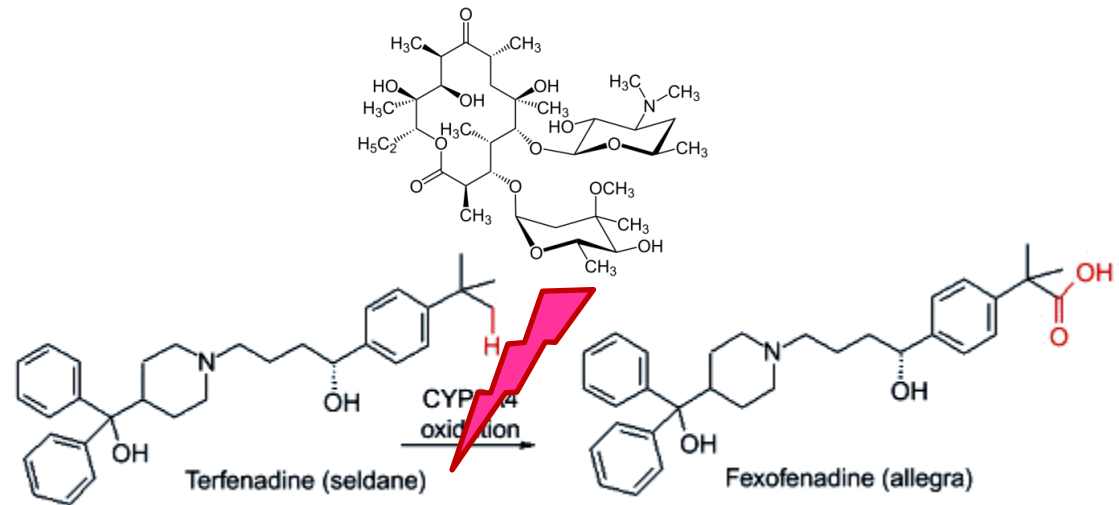
Disposición, metabolismo y seguridad

Interacción fármaco-fármaco

Inhibición de CYP



Importantes arritmias



► Drug Withdrawals due to CYP Inhibition

Drug	Generic name	Date voluntarily withdrawn
Posicor	Mibefradil dihydrochloride	June 1998
Seldane	Terfenadine	February 1998
Hismanal	Astemizole	June 1999

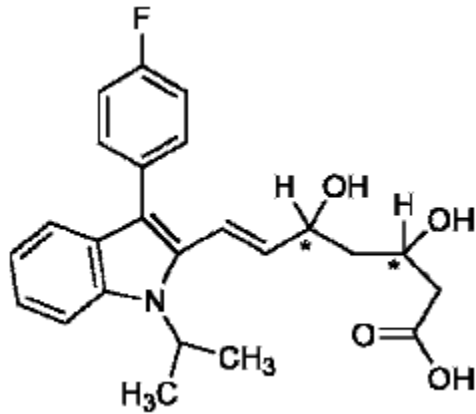
1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

Interacción fármaco-fármaco

Inhibición de CYP

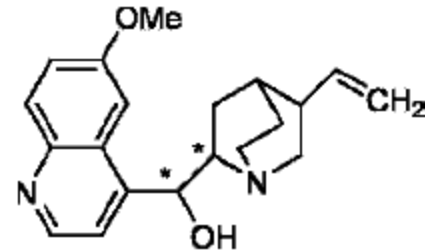
- La quiralidad también influye en la capacidad del *perpetrador*



Fluvastatin, antilipidémico

El isómero (**3R,5S**) es un potente inhibidor de CYP2C9

El **enantiómero** tiene menor potencia de inhibición



Quinidina, el enantiómero (**dextro**) de la **Quinina**, es un potente inhibidor de CYP2D6

Quinina, **levo**, no tiene efecto en CYP2D6

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

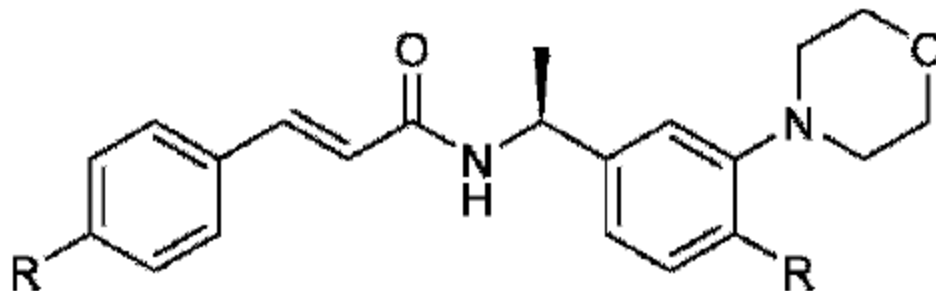
Disposición, metabolismo y seguridad

Interacción fármaco-fármaco

Inhibición de CYP

- Irreversibilidad

Compound	Time-Dependent Inhibition (IC ₅₀ , μM)			
	5 min	15 min	30 min	45 min
R = H	96	62	33	22
R = F	18	21	19	19
Troleandomycin	61	33	20	16
Ketoconazole	0.016	0.013	0.017	0.022



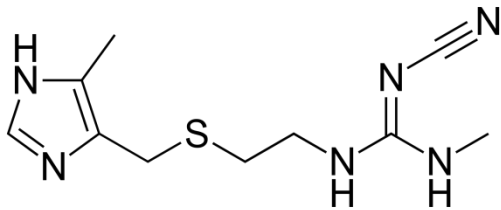
1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

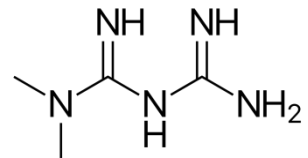
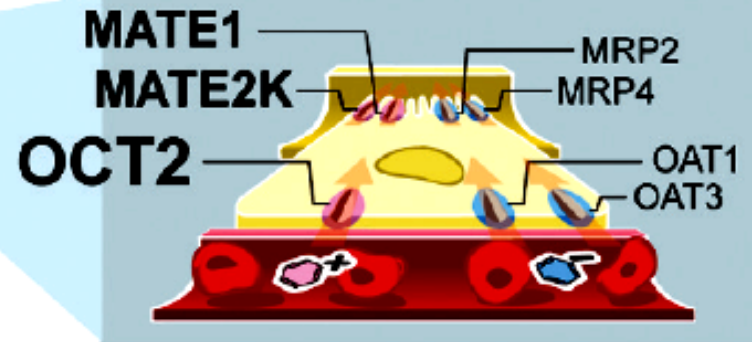
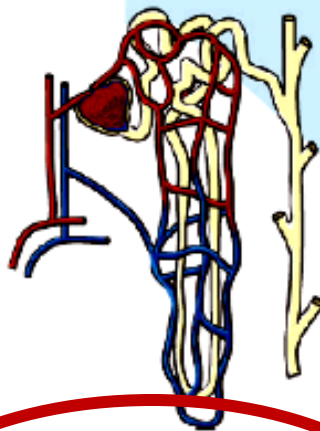
Interacción fármaco-fármaco

Inhibición de OCT2

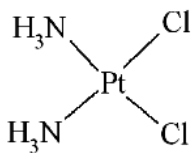
- Los cationes orgánicos son secretados en el riñón a través del Transportador de Cationes Orgánicos 2 (OCT2, SLC22A2)



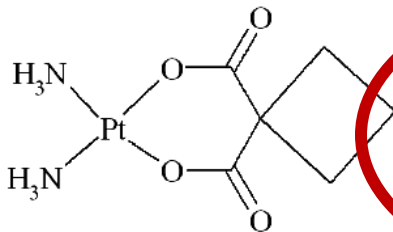
cimetidina
inhibidor



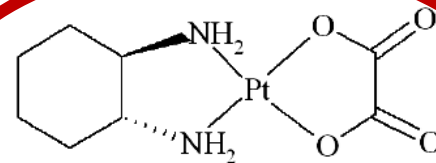
metformina
eliminada por vía renal
a través de OCT2



Cisplatin



Carboplatin



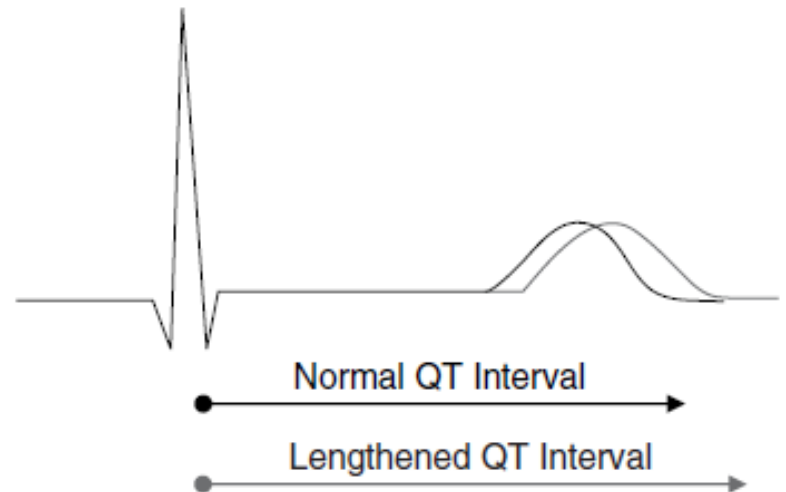
Oxaliplatin

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

Bloqueo de hERG

- hERG (*“human ether-a-go-go related gene”*) es el gen que codifica para un canal cardíaco iónico de potasio
- Si el canal es bloqueado, se inicia un mecanismo que puede conducir a arritmias cardíacas
- Por lo que la **evaluación** de bloqueo de hERG es **imperiosa** en la **validación de un nuevo potencial fármaco**



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

Disposición, metabolismo y seguridad

Bloqueo de hERG

- Algunos aspectos estructurales relacionados con la inhibición de hERG

- ▶ A basic amine (positively ionizable, $pK_a > 7.3$)
- ▶ Hydrophobic/lipophilic substructure(s) ($ClogP > 3.7$)
- ▶ Absence of negatively ionizable groups
- ▶ Absence of oxygen H-bond acceptors

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

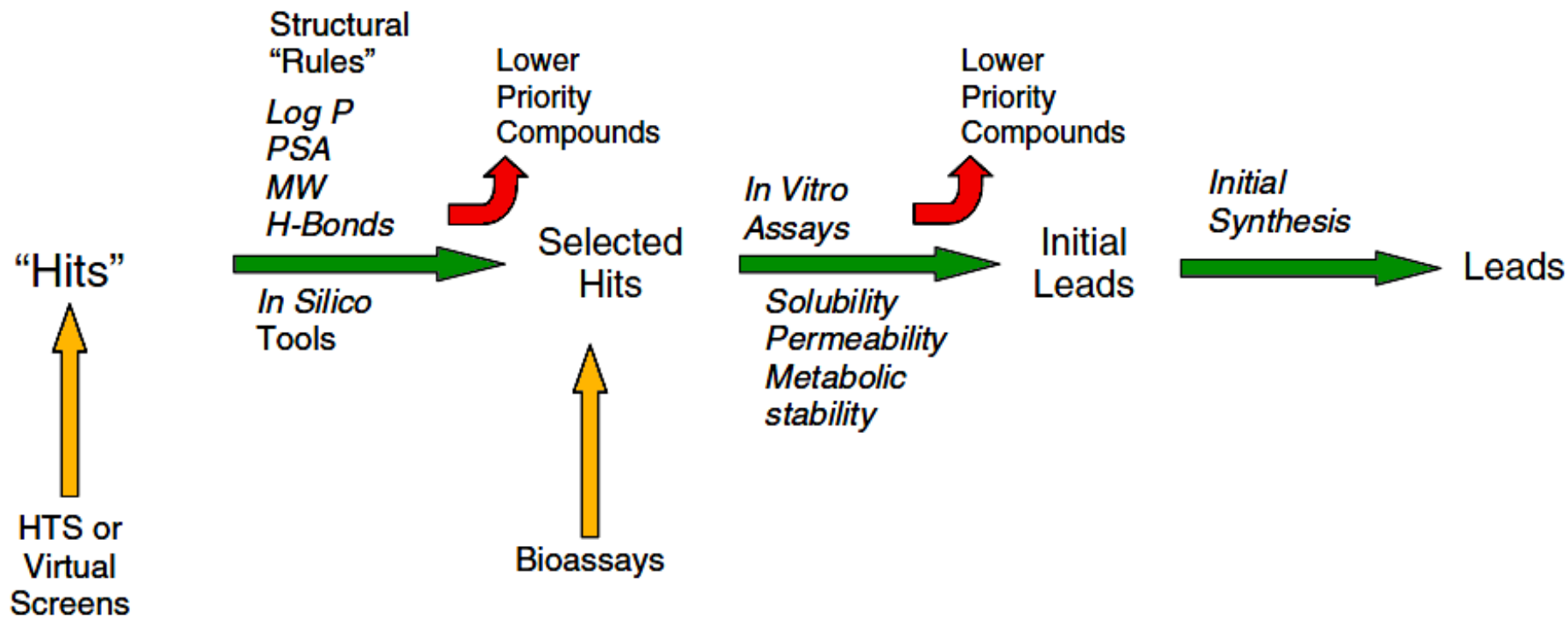
La estrategia complementaria al *SAR* ó *QSAR* (posterior al desarrollo y evaluación biológica) es introducir durante el descubrimiento las

relaciones estructura-propiedades (SPRs)

1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

La estrategia complementaria al SAR ó QSAR (posterior al desarrollo y evaluación biológica) es introducir durante el descubrimiento las

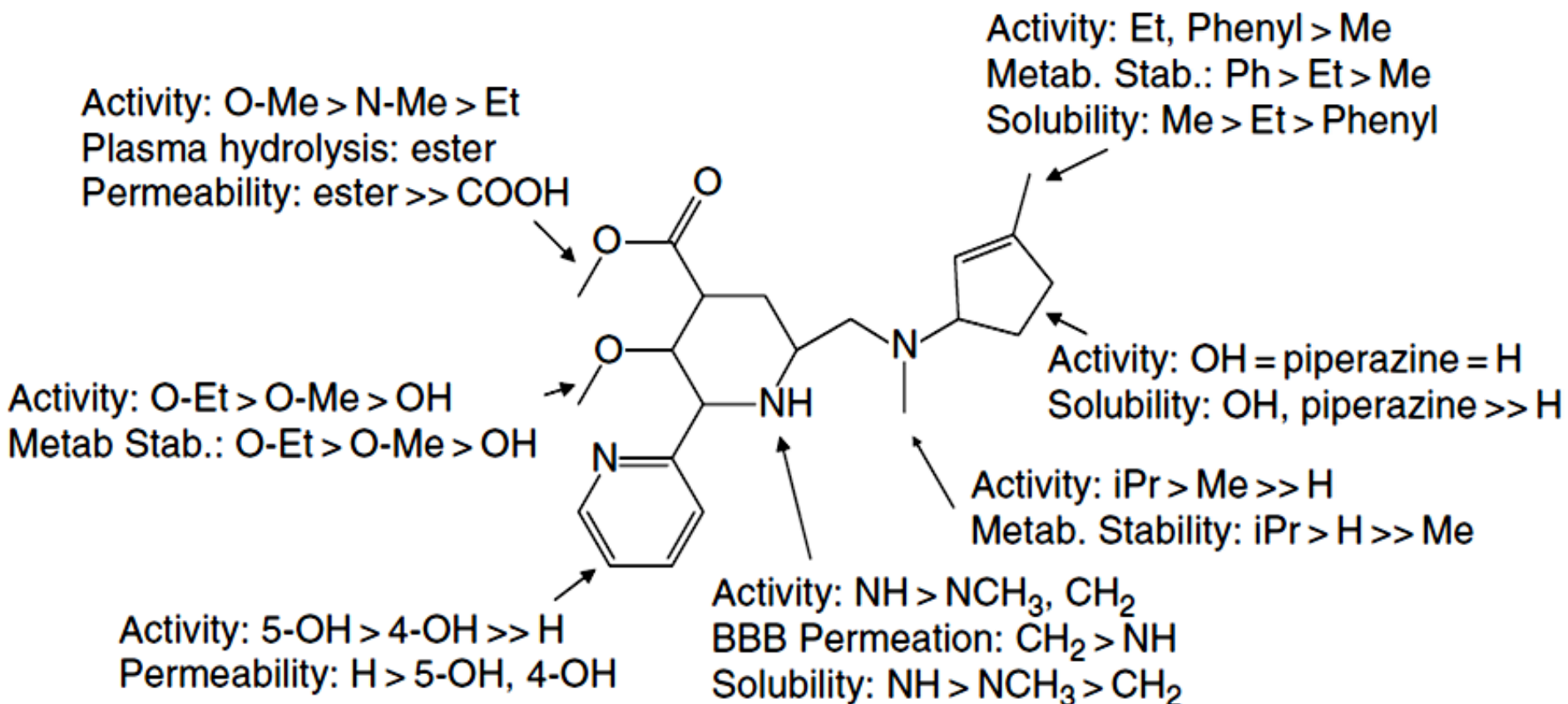
relaciones estructura-propiedades (SPRs)



1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

La estrategia complementaria al SAR ó QSAR (posterior al desarrollo y evaluación biológica) es introducir durante el descubrimiento las

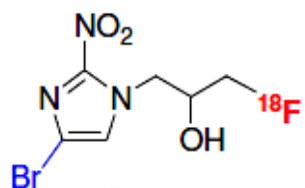
relaciones estructura-propiedades (SPRs)



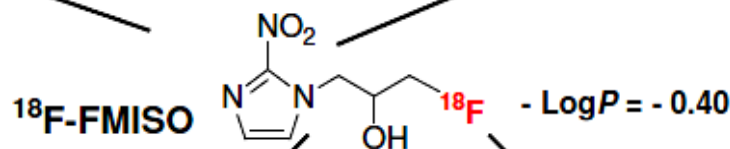
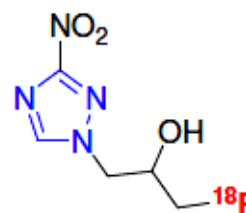
1.2. ESTRATEGIAS PARA INTEGRAR PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE AGENTES BIOACTIVOS

La estrategia complementaria al SAR ó QSAR (posterior al desarrollo y evaluación biológica) es introducir durante el descubrimiento las

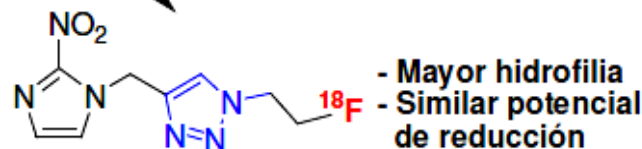
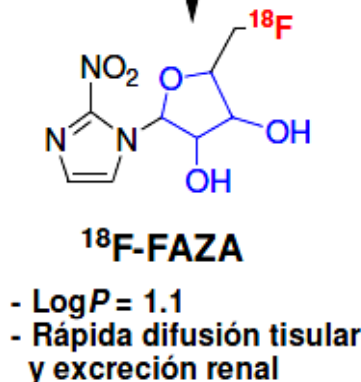
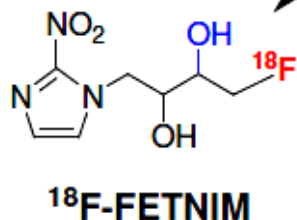
- Mayor $c\text{Log}P$
- Más fácil de reducir
- Mayor difusión en células endoteliales cerebrales



- Metabolismo diferencial
- Los metabolitos radiomarcados no difunden al tejido hipóxico



- $\text{Log}P = 0.17$
- Mayor relación tumor/sangre



- Hoigebazar, L.; Jeong, J.M. (2013).

Hypoxia imaging agents labeled with positron emitters. Recent Results Cancer Res., 194, 285-299.

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



molinspiration
cheminformatics

Cheminformatics on the Web

- Molinspiration Product and Services
- Calculation of Molecular Properties and Prediction of Bioactivity
- Galaxy 3D Structure Generator
- Molecular Database - Substructure and Similarity Search
- Molinspiration Publications
- Molinspiration FAQ
- About Molinspiration

Molinspiration Cheminformatics Software

Molinspiration offers [broad range of cheminformatics software tools](#) supporting molecule manipulation and processing, including SMILES and SDfile conversion, normalization of molecules, generation of tautomers, molecule fragmentation, calculation of various molecular properties needed in QSAR, molecular modelling and drug design, high quality molecule depiction, molecular database tools supporting substructure and similarity searches. Our products support also fragment-based virtual screening, bioactivity prediction and data visualization. Molinspiration tools are written in Java, therefore can be used practically on any computer platform.

Free Web Tools for Cheminformatics Community

Property	Value
MolWeight	256.268
TPSA	34.506
AveLipinski	22.0
TPSA	34.506
TPSA	34.506
TPSA	34.506
TPSA	34.506
TPSA	34.506
TPSA	34.506
TPSA	34.506
TPSA	34.506

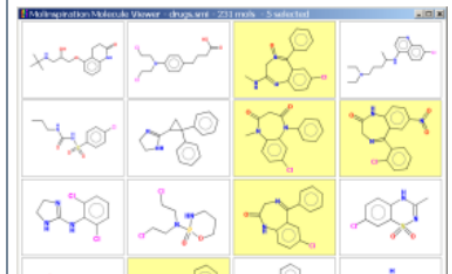
Molinspiration supports internet chemistry community by offering [free on-line services](#) for calculation of important molecular properties (logP, polar surface area, number of hydrogen bond donors and acceptors and others), as well as prediction of bioactivity score for the most important drug targets (GPCR ligands, kinase inhibitors, ion channel modulators, nuclear receptors). **Number of molecules processed per month exceeds 80,000!**

Molinspiration now also on Touch Devices!



Molinspiration interactive web services are available from now not only on desktop computers, but also on touch devices including iPhone, iPad and Android phones and tablets. Molecule structure input to our [property calculation and bioactivity prediction services](#) is powered by the [JSME molecule editor](#) written in JavaScript. Also our [Galaxy 3D molecule visualizer](#) that allows interactive display of molecules in various modes and visualization of surface molecule lipophilicity potential and polar surface area is written in JavaScript.

Molinspiration Molecule Viewer



[Molinspiration Molecule Viewer](#) allows visualization of collection of molecules encoded as SMILES or SDfile. SMILES is automatically transformed into molecule 2D representation by our [depiction engine](#). Display of associated data, selection of molecules, built in

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



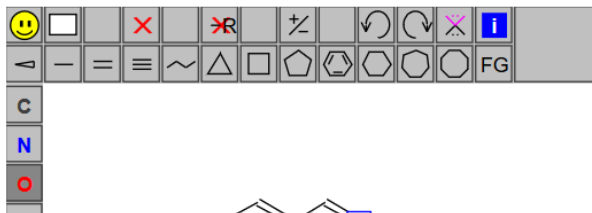
molinspiration

Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score

Enter SMILES

Clear

or draw molecule below



Calculate Properties

Predict Bioactivity

Galaxy 3D Generator



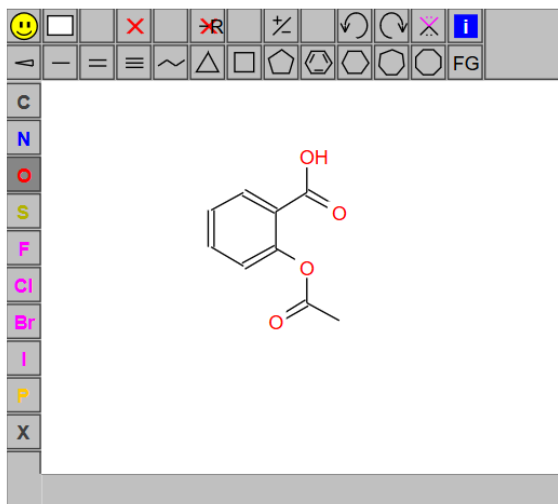
molinspiration

Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score

Enter SMILES

Clear

or draw molecule below



Calculate Properties

Predict Bioactivity

Galaxy 3D Generator



[Molinspiration home](#)

[Molinspiration products and services](#)

[Molinspiration services FAQ](#)

[Terms of service](#)

© Molinspiration Cheminformatics 2019

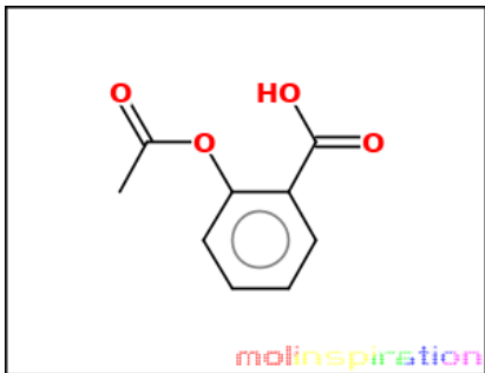
DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



molinspiration

Calculation of Molecular Properties

miSMILES: CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O
Aspirin



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	1.43
TPSA	63.60
natoms	13
MW	180.16
nON	4
nOHNH	1
nviolations	0
nrotb	3
volume	155.57



Lipinski

Veber

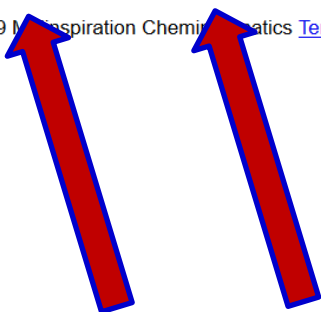
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

This was request 3 out of 1000 available this month for your site 167.58.82.220
With technology from Molinspiration you can easily setup similar service also directly on your intranet.
Comments or questions ? See our [FAQ](#) and do not hesitate to provide feedback or contact us by email !

[New molecule](#) [Predict bioactivity](#) [About properties](#) [MyMolecules](#) [Molinspiration home](#)

©2019 Molinspiration Cheminformatics [Terms of service](#)

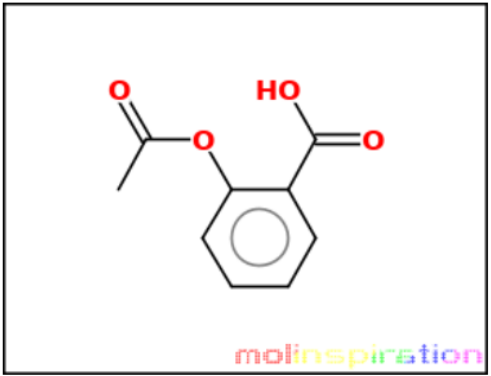


DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



Calculation of Bioactivity Scores

miSMILES: CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O
Aspirin



[Molinspiration bioactivity score](#) v2018.03

GPCR ligand	-0.76
Ion channel modulator	-0.32
Kinase inhibitor	-1.06
Nuclear receptor ligand	-0.44
Protease inhibitor	-0.82
Enzyme inhibitor	-0.28

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

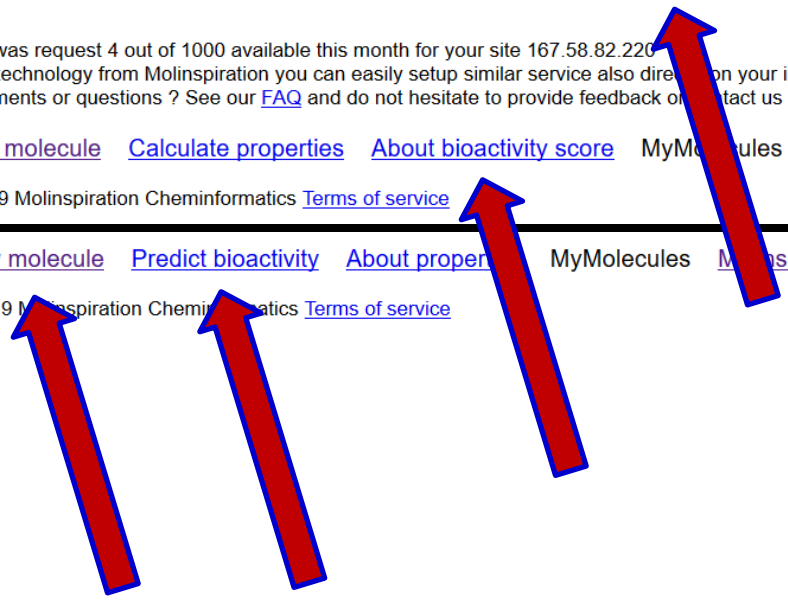
This was request 4 out of 1000 available this month for your site 167.58.82.220
With technology from Molinspiration you can easily setup similar service also directly on your intranet.
Comments or questions ? See our [FAQ](#) and do not hesitate to provide feedback or contact us by email !

[New molecule](#) [Calculate properties](#) [About bioactivity score](#) [MyMolecules](#) [Molinspiration home](#)

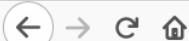
©2019 Molinspiration Cheminformatics [Terms of service](#)

[New molecule](#) [Predict bioactivity](#) [About properties](#) [MyMolecules](#) [Molinspiration home](#)

©2019 Molinspiration Cheminformatics [Terms of service](#)



DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



https://www.molinspiration.com/cgi-bin/galaxy?smiles=CC(%3DO)Oc1



Buscar



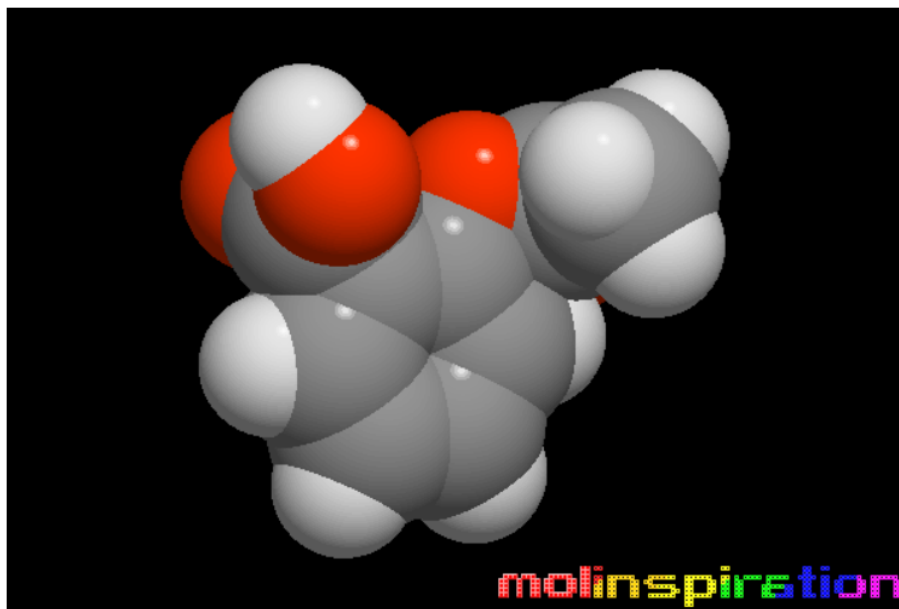
Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2018.01 beta

Please be aware that the Galaxy is still in development. Although results for "standard" organic molecules are already quite reliable, errors still may happen for strained structures. Help us to improve Galaxy by providing suggestions and reporting errors to [info\[at\]molinspiration.com](mailto:info[at]molinspiration.com).

Input molecule SMILES to generate the 3D Structure. Or paste this SMILES: O=C(OC)c1cccc2scnc12

SMILES

Generate 3D



Rendering:

CPK

dotted

tubes

wires

Surface coloring

atoms

MLP

MEP

PSA

none

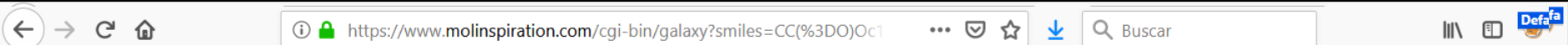
white bg

Molfile

About

This new Galaxy 3D Molecule Viewer is written in JavaScript and is working also in modern tablets and smartphones.

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



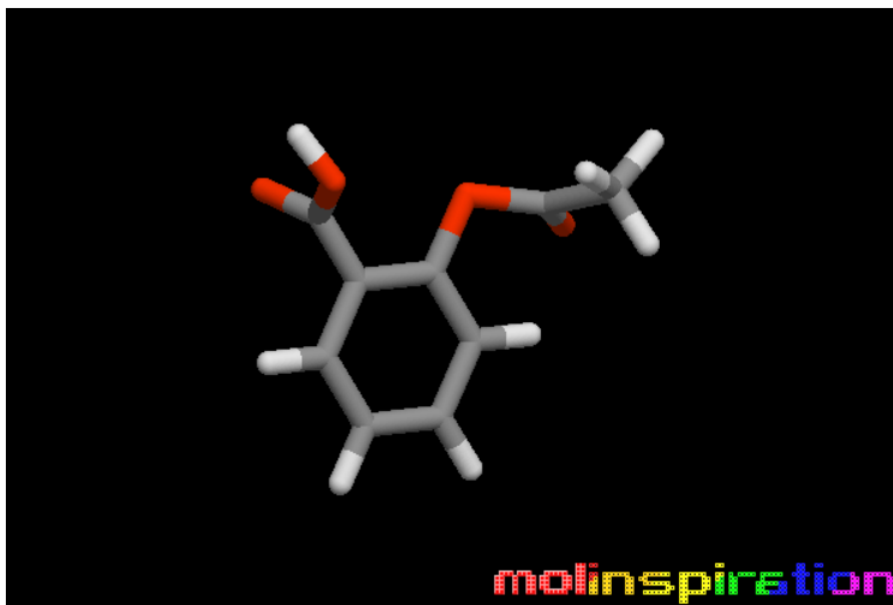
Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2018.01 beta

Please be aware that the Galaxy is still in development. Although results for "standard" organic molecules are already quite reliable, errors still may happen for strained structures. Help us to improve Galaxy by providing suggestions and reporting errors to [info\[at\]molinspiration.com](mailto:info[at]molinspiration.com).

Input molecule **SMILES** to generate the 3D Structure. Or paste this SMILES: O=C(OC)c1cccc2scnc12

SMILES

Generate 3D



Rendering:

CPK

dotted

tubes

wires

Surface coloring

atoms

MLP

MEP

PSA

none

white bg

Molfile

About

This new Galaxy 3D Molecule Viewer is written in JavaScript and is working also in modern tablets and smartphones.

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



https://www.molinspiration.com/cgi-bin/galaxy?smiles=CC(%3DO)Oc1



Buscar



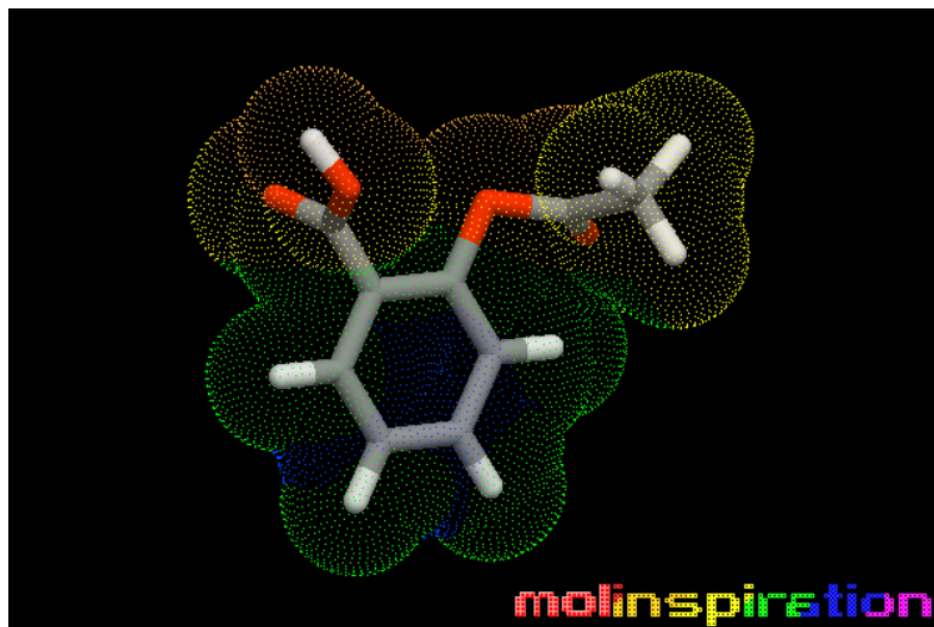
Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2018.01 beta

Please be aware that the Galaxy is still in development. Although results for "standard" organic molecules are already quite reliable, errors still may happen for strained structures. Help us to improve Galaxy by providing suggestions and reporting errors to [info\[at\]molinspiration.com](mailto:info[at]molinspiration.com).

Input molecule SMILES to generate the 3D Structure. Or paste this SMILES: O=C(OC)c1cccc2scnc12

SMILES

Generate 3D



Rendering:

CPK

dotted

tubes

wires

Surface coloring

atoms

MLP

MEP

PSA

none

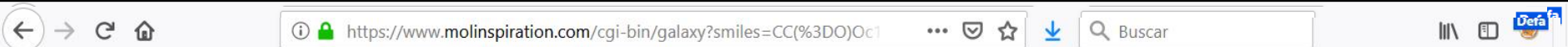
white bg

Molfile

About

This new Galaxy 3D Molecule Viewer is written in JavaScript and is working also in modern tablets and smartphones.

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



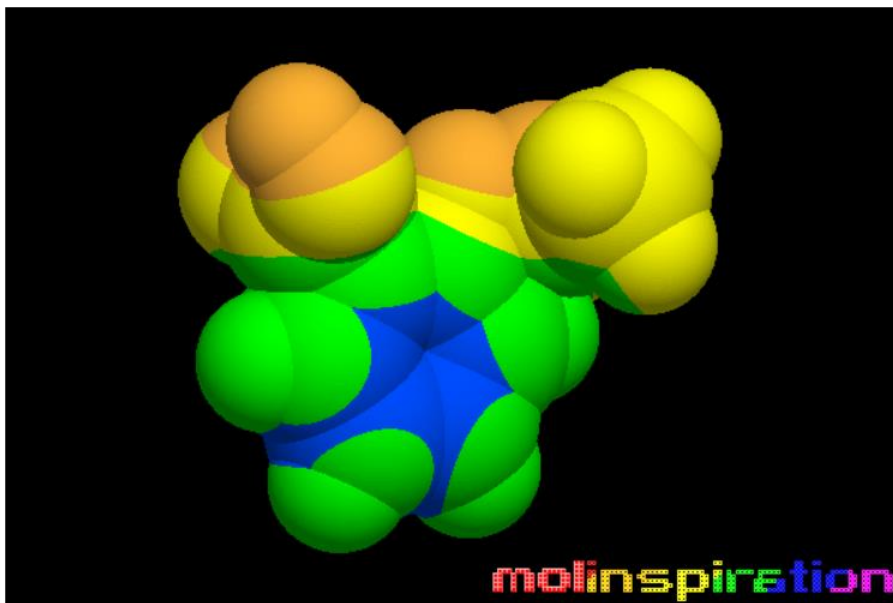
Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2018.01 beta

Please be aware that the Galaxy is still in development. Although results for "standard" organic molecules are already quite reliable, errors still may happen for strained structures. Help us to improve Galaxy by providing suggestions and reporting errors to [info\[at\]molinspiration.com](mailto:info[at]molinspiration.com).

Input molecule **SMILES** to generate the 3D Structure. Or paste this SMILES: O=C(OC)c1cccc2scnc12

SMILES

Generate 3D



Rendering:

CPK

dotted

tubes

wires

Surface coloring

atoms

MLP

MEP

PSA

none

white bg

Molfile

About

This new Galaxy 3D Molecule Viewer is written in JavaScript and is working also in modern tablets and smartphones.

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED

← → ↻ 🏠 [https://www.molinspiration.com/cgi-bin/galaxy?smiles=CC\(%3DO\)Oc1](https://www.molinspiration.com/cgi-bin/galaxy?smiles=CC(%3DO)Oc1) ... 🛡️ ☆ ⬇️ 🔍 Buscar

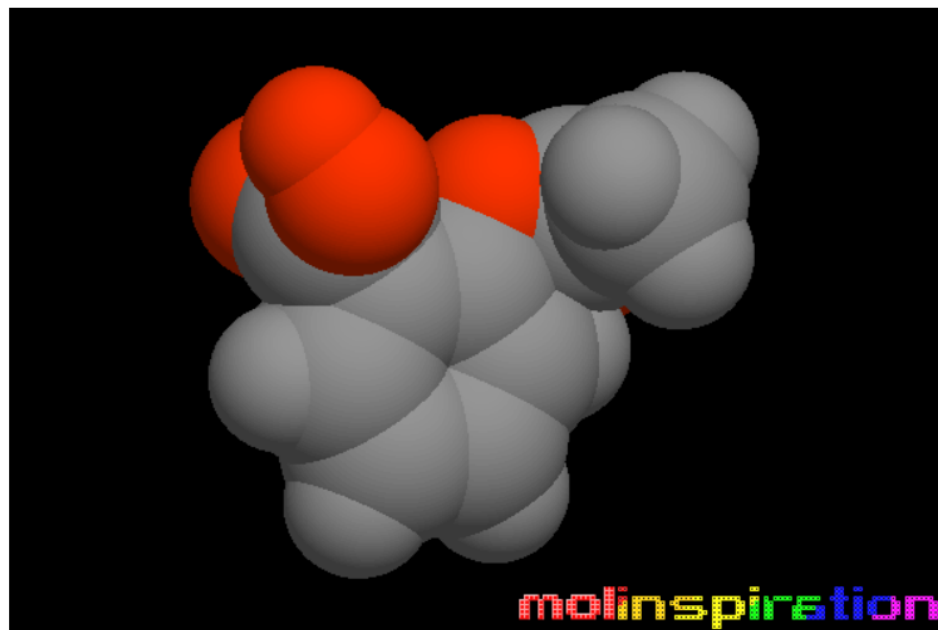
Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2018.01 beta

Please be aware that the Galaxy is still in development. Although results for "standard" organic molecules are already quite reliable, errors still may happen for strained structures. Help us to improve Galaxy by providing suggestions and reporting errors to [info\[at\]molinspiration.com](mailto:info[at]molinspiration.com).

Input molecule SMILES to generate the 3D Structure. Or paste this SMILES: O=C(OC)c1cccc2scnc12

SMILES

Generate 3D



Rendering:

CPK

dotted

tubes

wires

Surface coloring

atoms

MLP

MEP

PSA

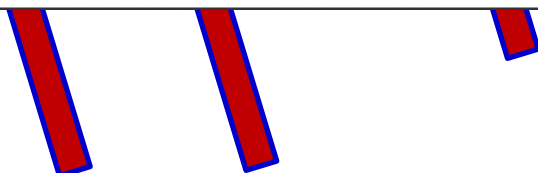
none

white bg

Molfile

About

This new Galaxy 3D Molecule Viewer is written in JavaScript and is working also in modern tablets and smarphones.



DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED

Navigation icons: back, forward, refresh, home. Address bar: <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>. Search bar: . User profile: Defa.



Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score

Enter SMILES

[Clear](#)



or draw molecule below

ChemDraw Ultra - [Untitled Document-1 *]

File Edit View Object Structure Text Curves Color Online Window Help

100%

The image shows a screenshot of the ChemDraw Ultra software interface. The main workspace contains a chemical structure of 4-acetoxybenzoic acid, which consists of a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the top position and an acetoxy group (-O-C(=O)-CH₃) at the para position (bottom position).

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score

Enter SMILES

[Clear](#)



or draw molecule below

The screenshot shows the ChemDraw Ultra software interface. The main window displays a chemical structure of a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) and a chlorine atom (-Cl) attached to the ring. The structure is highlighted with a dashed border. The 'Edit' menu is open, and the 'Copy As' option is selected, which has opened a sub-menu with 'SMILES Alt+Ctrl+C' and 'SLN' options. The status bar at the bottom of the window reads: 'Copy the selected structure(s) to the clipboard as a SMILES string'.

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties



Buscar



molinspiration

Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score

Enter SMILES

[Clear](#)

or draw molecule below

Calculate Properties



Predict Bioactivity

Galaxy 3D Generator

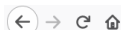
[Molinspiration home](#)

[Molinspiration products and services](#)

[Molinspiration services FAQ](#)

[Terms of service](#)

© Molinspiration Cheminformatics 2019



https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties



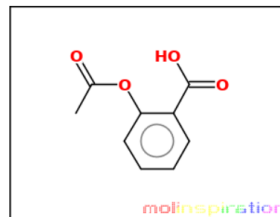
Buscar



molinspiration

Calculation of Molecular Properties

originalSMILES OC(C1=CC=CC=C1OC(C)=O)=O
miSMILES: OC(C1=CC=CC=C1OC(C)=O)=O
Aspirin



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	1.43
TPSA	63.60
natoms	13
MW	180.16
nON	4
nOHNH	1
nviolations	0
nrotb	3
volume	155.57

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

This was request 5 out of 1000 available this month for your site 167.58.82.220
With technology from Molinspiration you can easily setup similar service also directly on your intranet.
Comments or questions? See our [FAQ](#) and do not hesitate to provide feedback or contact us by email!

[New molecule](#) [Predict bioactivity](#) [About properties](#) [MyMolecules](#) [Molinspiration home](#)

©2019 Molinspiration Cheminformatics [Terms of service](#)

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED

Organic Chemistry Portal

Site Search

any all words

Main Categories

- Organic Reactions
- Org. Chem. Highlights
- Abstracts
- Chemicals
- Chemistry Tools
- Chemistry Books
- Job Market
- Product of the Month
- Phosphine π -allyl Palladium Catalysts
- Archive
- Resources & Suppliers
- Advertisement
- Imprint

https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/

Share: Follow us:

vapourtec
precision flow chemistry

The R-Series:

- Flexible
- Reliable
- Proven



The E-Series:

- Flexible
- Easy to Use
- Affordable



Info for Advertisers

Organic Chemistry Portal

Tools >> Molecular Property Explorer

OSIRIS Property Explorer

The OSIRIS Property Explorer lets you draw chemical structures and calculates on-the-fly various drug-relevant properties whenever a structure is valid. Prediction results are valued and color coded. Properties with high risks of **undesired effects** like mutagenicity or a poor intestinal absorption are shown in **red**. Whereas a **green** color indicates **drug-conform** behaviour.

Enter compound name, SMILES or CAS-no. (optional)

Toxicity Risks	Value
Mutagenic	0.00
Teratogenic	0.00
Irritant	0.00
Reproductive effective	0.00
cLogP	0.95
Solubility	2.15
Molweight	474.0
TPSA	117.5
Druglikeness	0.95
Drug-Score	0.79

Download

Tutorial: Toxicity Risk Assessment | CLogP Prediction | Solubility Prediction | Molecular Weights | Drug-Likeness Prediction | Overall Drug-Likeness Score

System Requirements

A working Java Runtime Environment (JRE) is installed on your computer. Latest JRE can be downloaded from <https://java.com/en/download>

Privacy Information

Job Market

Post a Job

Group Leader, High-Throughput Chemistry (Encoded Library Technologies)

GSK, Cambridge, MA, USA - March 5th

Investigator, High-Throughput Chemistry (Encoded Library Technologies)

GSK, Cambridge, MA, USA - March 5th

Medicinal Chemistry - Senior Associate

Roche, Shanghai, China - February 21st

Associate Chemist (BS) Medicinal Chemistry

Vertex, Boston, MA, USA - February 14th

PhD Scholarship: Organic Electrochemistry

University of Auckland, Auckland, New Zealand - February 4th




DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED

Organic Chemistry Portal

Share: [f](#) [in](#) [t](#) Follow us: [f](#) [in](#) [t](#)

Abriendo peo.jar

Ha decidido abrir:

 **peo.jar**
que es: Executable Jar File (541 KB)
desde: https://www.organic-chemistry.org

¿Desea guardar este archivo?

Guardar archivo Cancelar

Site Search

any all words

Main Categories

- Organic Reactions
- Org. Chem. Highlights
- Abstracts
- Chemicals
- Chemistry Tools
- Chemistry Books
- Job Market
- Product of the Month
- Archive
- Resources & Suppliers
- Advertisement
- Imprint

OSIRIS Property Explorer

The OSIRIS Property Explorer lets you draw chemical structures and calculates on-the-fly various drug-relevant properties whenever a structure is valid. Prediction results are valued and color coded. Properties with high risks of **undesired effects** like mutagenicity or a poor intestinal absorption are shown in **red**. Whereas a **green** color indicates **drug-conform** behaviour.

[Download](#)

Tutorial: [Toxicity Risk Assessment](#) [cLogP Prediction](#) [Solubility Prediction](#) [Molecular Weight Prediction](#) [Drug-Likeness Prediction](#) [Overall Drug-Likeness Score](#)

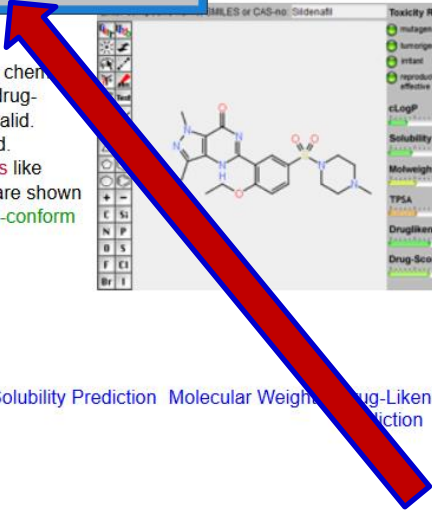
System Requirements

A working Java Runtime Environment (JRE) installed on your computer. Latest JRE can be downloaded from <https://java.com/en/download>

Job Market

Post a Job

- Group Leader, High-Throughput Chemistry (Encoded Library Technologies)**
GSK, Cambridge, MA, USA - March 5th
- Investigator, High-Throughput Chemistry (Encoded Library Technologies)**
GSK, Cambridge, MA, USA - March 5th
- Medicinal Chemistry - Senior Associate**
Roche, Shanghai, China - February 21st
- Associate Chemist (BS)**
Premex, Durham, NC, USA - February 18th
- Research Scientist Medicinal Chemistry**
Vertex, Boston, MA, USA - February 14th
- PhD Scholarship: Organic Electrosynthesis**
University of Auckland, Auckland, New Zealand - February 4th



DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED

Enter compound name, SMILES or CAS-no:

Toxicity Risks

- mutagenic ?
- tumorigenic ?
- irritant ?
- reproductive effective ?

cLogP ? 1.13

Solubility ? -1.93

Molweight ? 180.0

TPSA ? 63.6

Druglikeness ? -0.48

Drug-Score ? 0.14

originalSMILES OC(C1=CC=CC=C1OC(C)=O)=O
miSMILES: OC(C1=CC=CC=C1OC(C)=O)=O
Aspirin

Molinspiration property engine v2018.10

miLogP	1.43
TPSA	63.60
natoms	13
MW	180.16
nON	4
nOHNH	1
nviolations	0
nrotb	3
volume	155.57

[Get data as text](#) (for copy / paste).

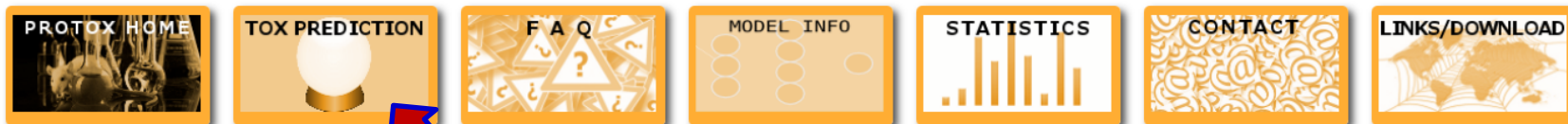
DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED

<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar1/predict/>

files=COCCOC1%3DC%28OCCOC%29C%3DC%28C%28NC%2%3DCC%3DCC%28C3%3DCN%28CCCC4567%5BBH%5D89%2!

Blood-Brain Barrier	BBB+	0.5000
Human Intestinal Absorption	HIA+	0.9554
Caco-2 Permeability	Caco2-	0.5872
P-glycoprotein Substrate	Substrate	0.9205
P-glycoprotein Inhibitor	Non-inhibitor	0.5784
Renal Organic Cation Transporter	Non-inhibitor	0.9742
	Non-inhibitor	0.7386
Distribution		
Subcellular localization	Mitochondria	0.3952
Metabolism		
CYP450 2C9 Substrate	Non-substrate	0.7190
CYP450 2D6 Substrate	Non-substrate	0.7900
CYP450 3A4 Substrate	Substrate	0.6928
CYP450 1A2 Inhibitor	Non-inhibitor	0.5985
CYP450 2C9 Inhibitor	Non-inhibitor	0.6706
CYP450 2D6 Inhibitor	Non-inhibitor	0.8336
CYP450 2C19 Inhibitor	Non-inhibitor	0.5791
CYP450 3A4 Inhibitor	Non-inhibitor	0.6096
CYP Inhibitory Promiscuity	High CYP Inhibitory Promiscuity	0.5252
Excretion		
Toxicity		
Human Ether-a-go-go-Related Gene Inhibition	Weak inhibitor	0.8460
	Inhibitor	0.5517
AMES Toxicity	Non AMES toxic	0.5611
Carcinogens	Non-carcinogens	0.8841
Fish Toxicity	High FHMT	0.9987
Tetrahymena Pyriformis Toxicity	High TPT	0.9809
Honey Bee Toxicity	Low HBT	0.6861
Biodegradation	Not ready biodegradable	1.0000
Acute Oral Toxicity	III	0.5804
Carcinogenicity (Three-class)	Non-required	0.5399
ADMET Predicted Profile --- Regression		
Model	Value	Unit

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



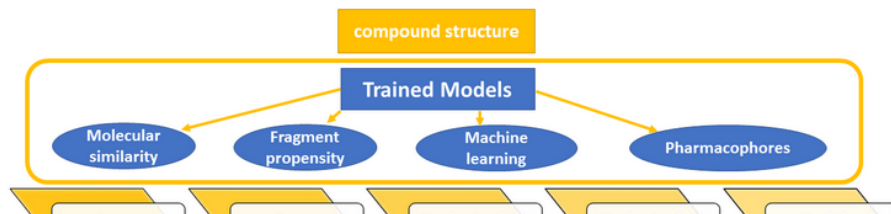
ProTox-II - Prediction Of Toxicity Of Chemicals

Welcome to [ProTox-II](#), a virtual lab for the prediction of toxicities of small molecules.

The prediction of compound toxicities is an important part of the drug design development process. Computational toxicity estimations are not only faster than the determination of toxic doses in animals, but can also help to reduce the amount of animal experiments. To read more about reducing animal testing, go to [Animal Ethics 3R](#).

ProTox-II incorporates molecular similarity, fragment propensities, most frequent features and (fragment similarity based CLUSTER cross-validation) machine-learning, based a total of 33 models for the prediction of various toxicity endpoints such as acute toxicity, hepatotoxicity, cytotoxicity, carcinogenicity, mutagenicity, immunotoxicity, adverse outcomes (Tox21) pathways and toxicity targets. To predict the toxicity of a compound, please click [here](#). For a description of the server, methods and tutorials, go to [FAQ](#). For more statistics about our training set as well as the cross-validation results, please go to [Statistics](#) and [Model info](#). To learn more about the different models, click into [Models](#). Should you have further questions, do not hesitate to [contact us!](#)

Predict compound toxicity



Toxic doses and toxicity classes

Toxic doses are often given as LD50 values in mg/kg body weight. The LD50 is the median lethal dose meaning the dose at which 50% of test subjects die upon exposure to a compound.

Toxicity classes are defined according to the globally harmonized system of classification of labelling of chemicals ([GHS](#)). LD50 values are given in [mg/kg]:

- Class I: fatal if swallowed ($LD50 \leq 5$)
- Class II: fatal if swallowed ($5 < LD50 \leq 50$)

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



Here you can search for an input compound via pubchem:

Pubchem-Name: e.g. [Tamoxifen](#) [Tolcapone](#) [Vorinostat](#) [Troglitazone](#) [Aspirin](#)
Canonical Smiles: e.g. [CCC=C\(C1=CC=CC=C1\)C2=CC=C\(C=C2\)OCCN\(C\)C](#)[C3=CC=CC=C3](#)

Here you can get a tox-prediction for any input compound:

Selected molecule : Tamoxifen

Please select any additional models to predict:
(Acute Toxicity is always computed, further models can take ~10s time each)

Organ Toxicity

Hepatotoxicity

Toxicity end points

Carcinogenicity Immunotoxicity Mutagenicity Cytotoxicity

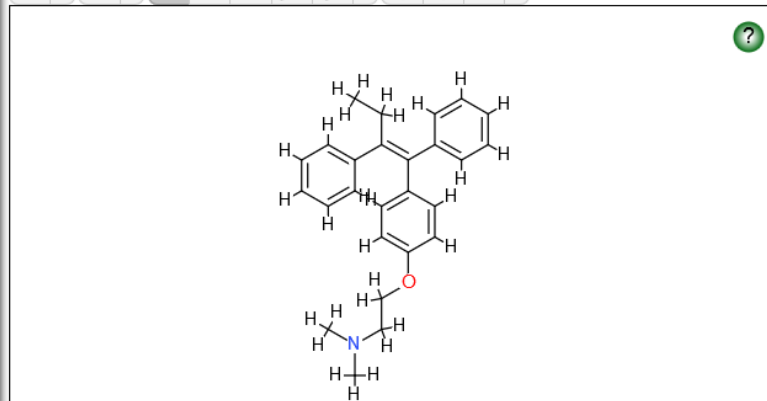
Tox21 Nuclear receptor signalling pathways

- Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)
- Androgen Receptor (AR)
- Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD)
- Aromatase
- Estrogen Receptor Alpha (ER)
- Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD)
- Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-Gamma)

Tox21 Stress response pathways

- Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/antioxidant responsive element (nrf2/ARE)
- Heat shock factor response element (HSE)

To load a molecule click . The deletes clicked atoms and deletes everything on the canvas.



DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



Selected molecule : User defined

Please select any additional models to predict:
(Acute Toxicity is always computed, further models can take ~10s time each)

Organ Toxicity

Hepatotoxicity

Toxicity end points

Carcinogenicity Immunotoxicity Mutagenicity Cytotoxicity

Tox21 Nuclear receptor signalling pathways

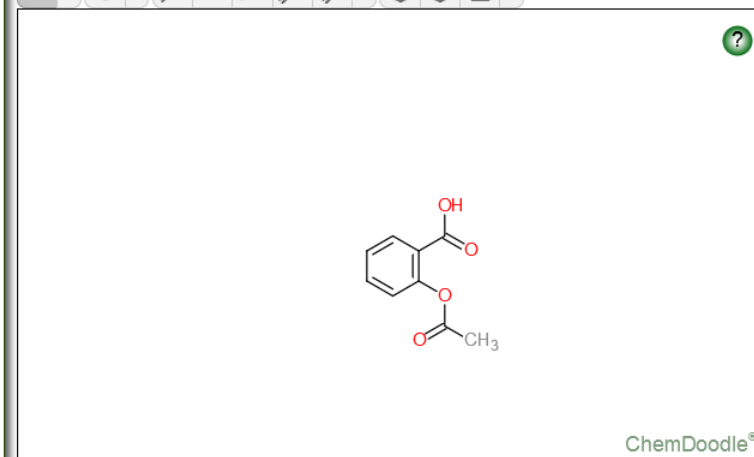
- Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)
- Androgen Receptor (AR)
- Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD)
- Aromatase
- Estrogen Receptor Alpha (ER)
- Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD)
- Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-Gamma)

Tox21 Stress response pathways

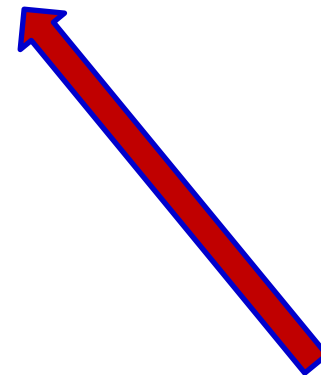
- Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/antioxidant responsive element (nrf2/ARE)
- Heat shock factor response element (HSE)
- Mitochondrial Membrane Potential (MMP)
- Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53
- ATPase family AAA domain containing protein 5 (ATAD5)

All None

To load a molecule click . The deletes clicked atoms and deletes everything on the canvas.

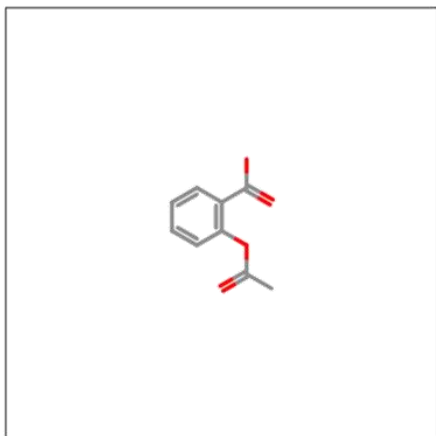


Start Tox-Prediction



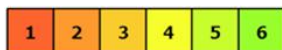
DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED

Oral toxicity prediction results for input compound



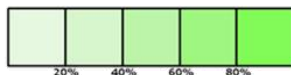
Predicted LD50: 250mg/kg

Predicted Toxicity Class: 3



Average similarity: 100%

Prediction accuracy: 100%



Name	User defined
Molweight	180.16
Number of hydrogen bond acceptors	4
Number of hydrogen bond donors	0
Number of atoms	13
Number of bonds	13
Number of rings	1
Number of rotatable bonds	3
Total charge	0
Molecular Polar Surface Area	63.6

Toxicity Model Report

Classification

- Organ toxicity
- Toxicity end points
- Toxicity end points
- Toxicity end points
- Toxicity end points
- Tox21-Nuclear receptor signall
- Tox21-Nuclear receptor signall
- Tox21-Nuclear receptor signall
- Tox21-Nuclear receptor signall
- Tox21-Nuclear receptor signall
- Tox21-Nuclear receptor signall
- Tox21-Nuclear receptor signall
- Tox21-Stress response pathwa
- Tox21-Stress response pathwa
- Tox21-Stress response pathwa
- Tox21-Stress response pathwa
- Tox21-Stress response pathwa

Toxicity targets

Possible binding to toxicity targets is shown below. For more information on the targets, please click on the individual abbreviations.

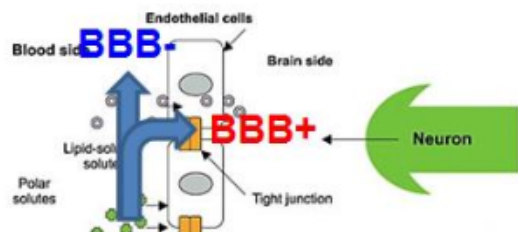


AA2AR	ADRB2	ANDR	AOFA	CRFR1	DRD3	ESR1	ESR2	GCR	HRH1	NR1I2	OPRK	OPRM	PDE4D	PGH1	PRGR
no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	no binding	probable binding	no binding

Details about possible toxicity targets:

	Toxicity Target	Avg Pharmacophore Fit	Avg Similarity Known Ligands
	Prostaglandin G/H Synthase 1	34.45%	86.3%

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



Online BBB Predictor

[Main Page](#)>>BBB Predictor

JSME Molecular Editor by Peter Ertl and Bruno Bienfait

The screenshot shows the JSME Molecular Editor interface. It features a toolbar with various icons for drawing and editing molecules, including a smiley face, a box, a red 'X', a red 'R', a double-headed arrow, a circular arrow, a pink 'X', and an information icon. Below the toolbar is a vertical stack of buttons labeled C, N, O, S, F, Cl, Br, and I. The main area is a large empty space for drawing the molecule. At the bottom right of the editor, there is a small hexagonal icon with a blue arrow.

Or upload a file(one molecule per file)

Examinar... No se seleccionó un archivo.

Algorithms

- AdaBoost
- SVM

Fingerprints

- MACCS
- Openbabel(FP2)
- Molprint 2D
- PubChem

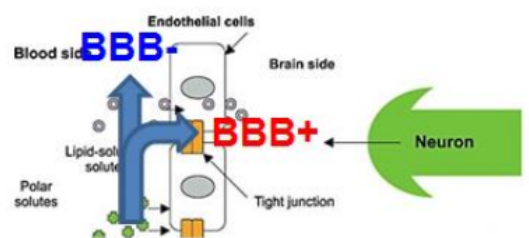
Submit **Return**

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



https://www.cbligand.org/BBB/predictor.php

Buscar



Online BBB Predictor

[Main Page](#)>>BBB Predictor

CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O

Or upload a file(one molecule per file)

Examinar... No se seleccionó un archivo.

Algorithms

AdaBoost

SVM

Fingerprints

MACCS

Openbabel(FP2)

Molprint 2D

PubChem

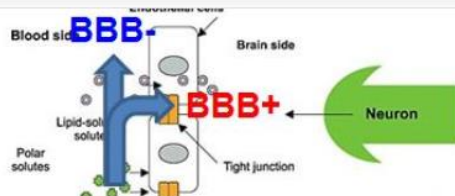
Submit **Return**

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES TIPO-FÁRMACO EN LA RED



https://www.cbligand.org/BBB/retrieve_result2.php?FP=MACCS&dir=v

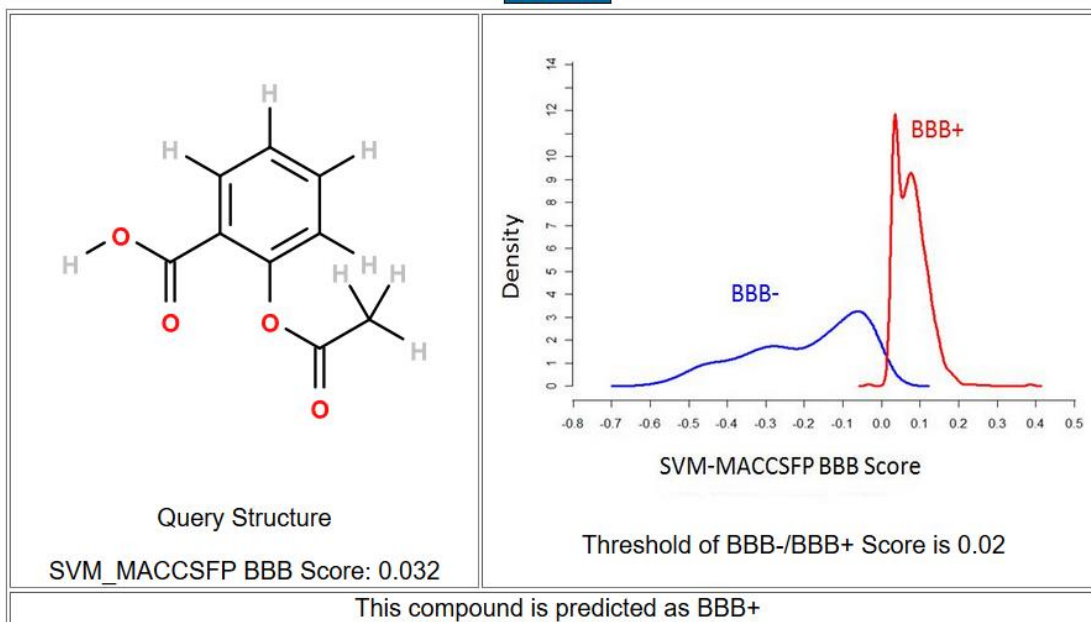
Buscar



Online BBB Predictor

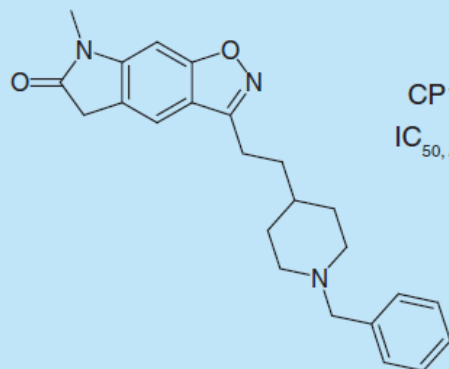
[Main Page](#)>>Retrieve Result

[Return](#)

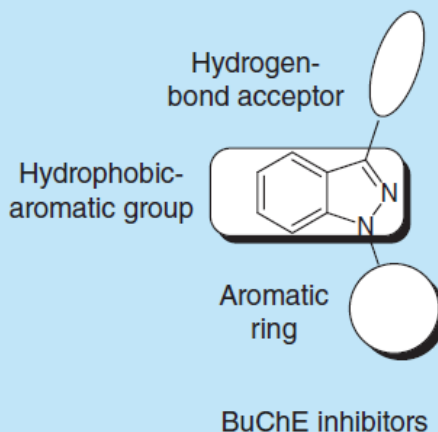
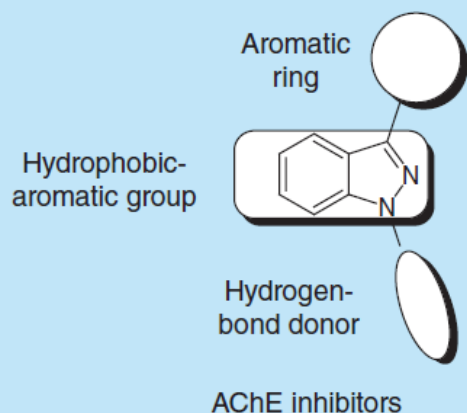


[Return](#)

3-(Benzyloxy)-1-(5-[¹⁸F]fluoropentyl)-5-nitro-1H-indazole: a PET radiotracer to measure acetylcholinesterase in brain



CP126,998
 $IC_{50, AChE} / IC_{50, BuChE} = 0.0001$



acetylcholinesterase (AChE) level in Alzheimer's better understanding of the disease and its 1-(5-[¹⁸F]fluoropentyl)-5-nitro-1H-indazole, hE-inhibitor CP126,998, as a new positron mental: Radiosynthesis, with ¹⁸F, stability, D1 were studied. *In vivo* behavior, in normal analyzed. Results: [¹⁸F]-IND1 was obtained in it least 2 h in different conditions, and had arrier penetration. Biodistribution studies, was retained in the brain after 1 h. *In vivo* its uptake could be specifically due to AChE showed differential, compared with normal nclusion: [¹⁸F]-IND1 can be used to detect

Soledad Fernández^{1,2,3}, Javier Giglio², Ana Laura Reyes², Andrés Damián², Concepción Pérez², Daniel I Pérez², Mercedes González², Patricia Oliver², Ana Rey^{4,5,6,7}, Henry Engler^{8,9} & Hugo Cerecetto^{4,5,6}

¹Área Radioquímica, Facultad de Química, Universidad de la República, 11800 Montevideo, Uruguay

²Grupo de Química Medicinal, Laboratorio de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, 11400 Montevideo, Uruguay

³Centro Uruguayo de Imagenología Molecular, Ricaldoni 2010, Montevideo, Uruguay

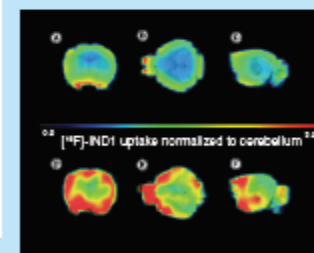
⁴Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Juan de la Cierva, 3 Madrid, Spain

⁵Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid, Spain

⁶Área de Radiofarmacia y Radioquímica, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, 11400 Montevideo, Uruguay

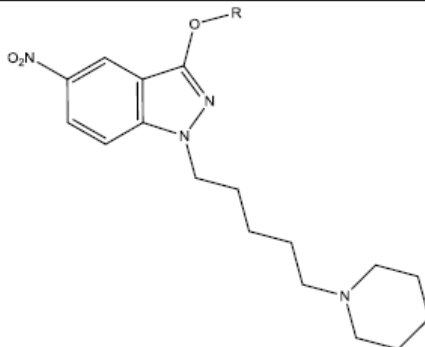
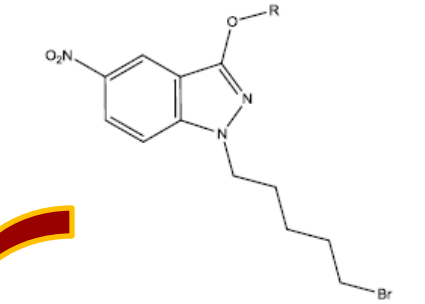
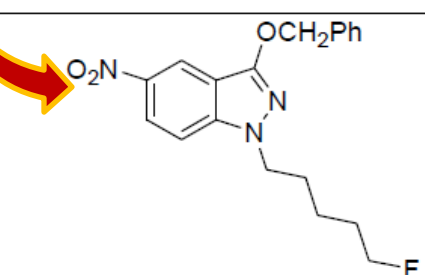
⁷Author for correspondence: hcerecetto@gmail.com
⁸Author for correspondence: aray@iq.edu.uy
⁹Deceased 21 April 2014
¹⁰These authors share the last position

IND1



Accepted for publication: 24 March 2017;

Keywords: ¹⁸F • acetylcholinesterase • Alzheimer's disease • brain • indazole • PET

General Structure	R	Cpd	AChE (IC ₅₀ , μM)	BuChE (IC ₅₀ , μM)	Predicted blood-brain barrier penetration ^(a)
	H	A	6.8 ± 2.3	> 10	BBB+ (probability= 0.9257)
	Bn	2	> 10	6.7 ± 0.3	BBB+ (probability= 0.9869)
	H	H	≈ 10	> 10	BBB+ (probability= 0.9447)
	Bn	1	6.0 ± 0.8	> 10	BBB+ (probability= 0.9849)
		F-IND1	ND	ND	BBB+ (probability= 0.9886)

fluoropentyl)-5- nitro-1H-indazole radiotracer to measure AChE in brain

Acetylcholinesterase (AChE) level in Alzheimer's disease is a key factor in understanding of the disease and its treatment. We have synthesized [18F]fluoropentyl)-5-nitro-1H-indazole, a new positron emission tomography (PET) radiotracer, as a new positron emission tomography (PET) radiotracer. Radiosynthesis, with 18F, stability, and *in vivo* behavior, in normal mice were studied. Results: [18F]-IND1 was obtained in high yield (80%) in 2 h in different conditions, and had high brain penetration. Biodistribution studies, performed in mice, showed that [18F]-IND1 was retained in the brain after 1 h. *In vivo* uptake could be specifically due to AChE-mediated differential, compared with normal mice. Conclusion: [18F]-IND1 can be used to detect

Soledad Fernández^{1,2,3}, Javier Giglio^{2,3}, Ana Laura Reyes², Andrés Damián², Concepción Pérez², Daniel I Pérez², Mercedes González², Patricia Oliver², Ana Rey^{4,5,6,7}, Henry Engler^{2,3} & Hugo Cerecetto^{4,5,6}

¹Área Radioquímica, Facultad de Química, Universidad de la República, 11800 Montevideo, Uruguay

²Grupo de Química Medicinal, Laboratorio de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, 11400 Montevideo, Uruguay

³Centro Uruguayo de Imagenología Molecular, Ricaldoni 2010, Montevideo, Uruguay

⁴Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Juan de la Cierva, 3 Madrid, Spain

⁵Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid, Spain

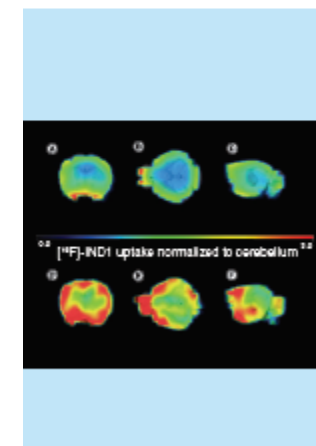
⁶Área de Radiofarmacia y Radioquímica, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, 11400 Montevideo, Uruguay

⁷Author for correspondence: hcerecetto@gmail.com

⁸Author for correspondence: aray@iq.edu.uy

⁹Deceased 21 April 2014

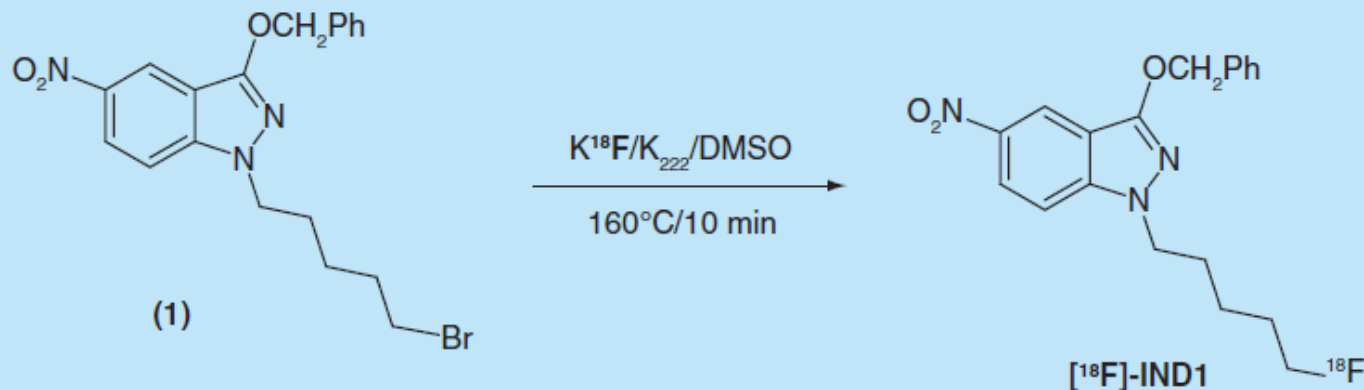
¹⁰These authors share the last position



for publication: 24 March 2017;

Alzheimer's disease • brain • Indazole • PET

FUTURE
SCIENCE part of fsg



(1)-5-
er to
rain

vel in Alzheimer's
the disease and its
-nitro-1*H*-indazole,
as a new positron
with 18F, stability,
behavior, in normal
D1 was obtained in
ast 2 h in different conditions, and had
r penetration. Biodistribution studies,
retained in the brain after 1 h. *In vivo*
ptake could be specifically due to AChE
ved differential, compared with normal
sion: [18F]-IND1 can be used to detect

Soledad Fernández^{1,2,3}, Javier Giglio^{1,2}, Ana Laura Reyes², Andrés Damián², Concepción Pérez², Daniel I Pérez², Mercedes González², Patricia Oliver¹, Ana Rey^{4,5,1,1}, Henry Engler^{4,1} & Hugo Cerecetto^{4,2,6}

¹Área Radioquímica, Facultad de Química, Universidad de la República, 11800 Montevideo, Uruguay

²Grupo de Química Medicinal, Laboratorio de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, 11400 Montevideo, Uruguay

³Centro Uruguayo de Imagenología Molecular, Ricaldoni 2010, Montevideo, Uruguay

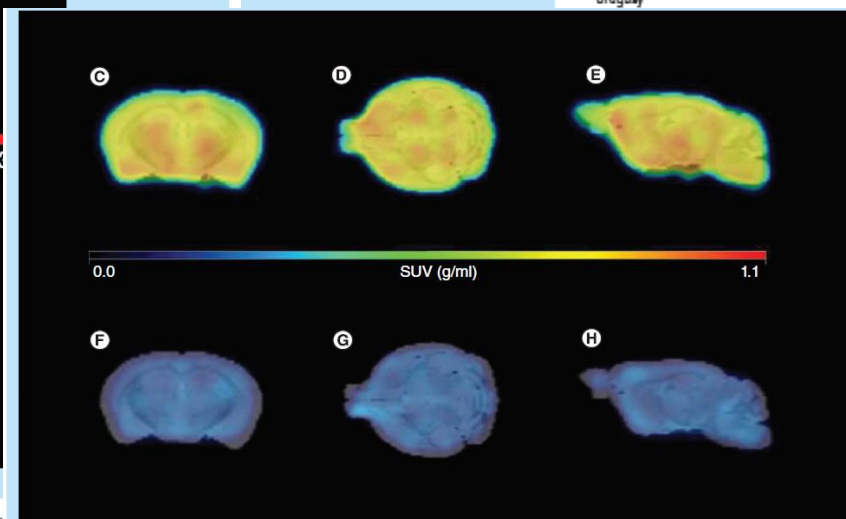
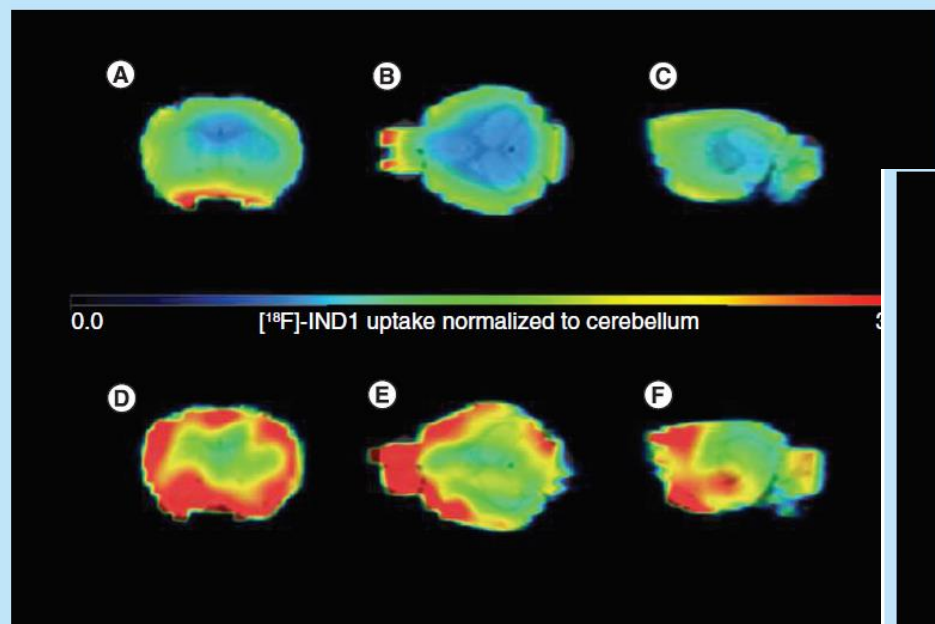
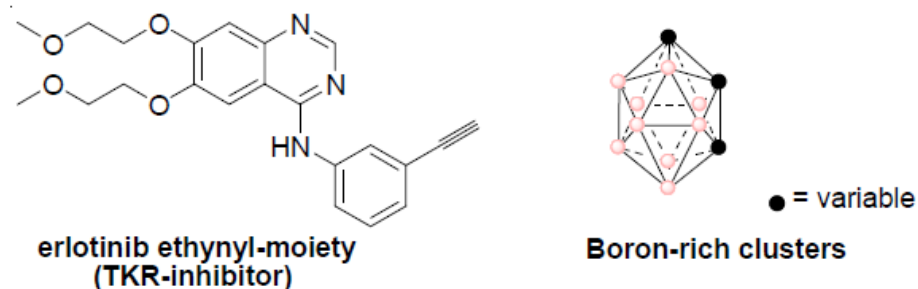
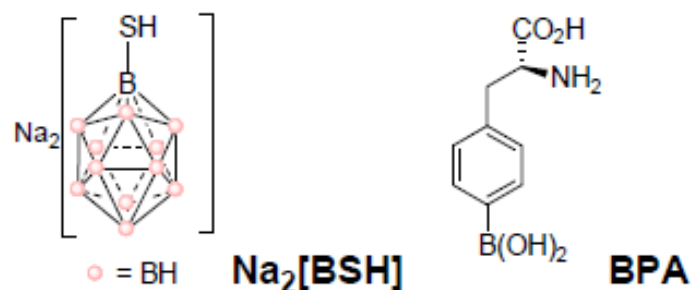


Figure 5. [18F]-IND1 PET images obtained 60-min postinjection in a normal (upper row) and a tacrine-treated (lower row). (A & D) coronal sections; (B & E) axial sections and (C & F) sagittal sections. The images were normalized using cerebellum as reference.

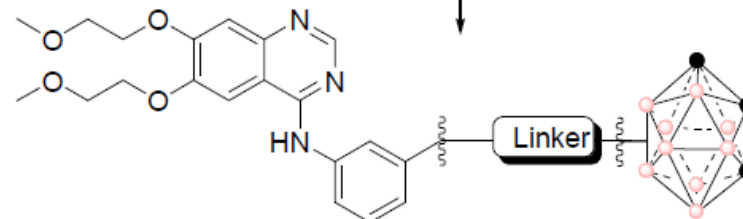
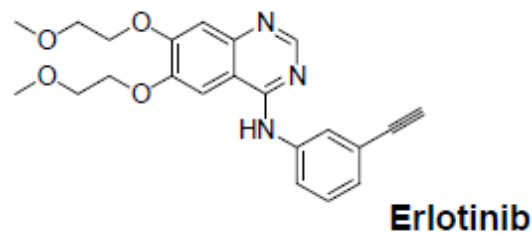
Figure 4. *In vivo* tacrine-blocking experiments in normal mice. (A) Uptake is expressed as SUV (g/ml), values are mean \pm SEM, $n = 3$. Un- and pretreated tacrine group of animals were statistically different (Student's *t*-test, $p < 0.01$). (B) PET Images obtained with [18F]-IND1 in normal mice. Top: Mouse 1 (nontreated), (C) coronal section, (D) axial section and (E) sagittal section. Lower: Mouse 2 (pretreated with tacrine), (F) coronal section, (G) axial section and (H) sagittal section.

Small-molecule Kinase Inhibitors-loaded Boron Cluster as Hybrid Agents for Glioma Cell-targeting Therapy.

Marcos Couto,^[a,b,c] Ignacio Mastandrea,^[d,e] Mauricio Cabrera,^[d] Pablo Cabral,^[c] Francesc Teixidor,^[b] Hugo Cerecetto^{*[a,c]} and Clara Viñas,^{*[b]}

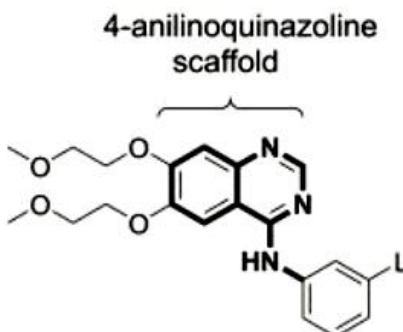
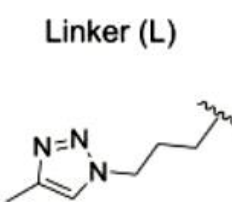

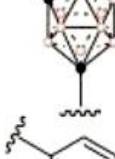
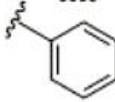


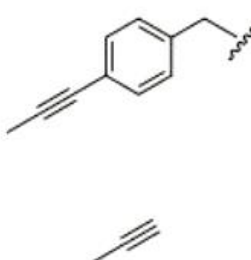


Molecular hybridization



Small-molecule Kinase Inhibitors-loaded Boron Cluster as Hybrid Agents for Glioma Cell-targeting Therapy.

Marcos Couto,^[a,b,c] Ignacio Mastandrea,^[d,e] Mauricio Cabrera,^[d] Pablo Cabral,^[c] Francesc Teixidor,^[b] Hugo Cerecetto*^[a,c] and Clara Viñas,*^[a,b]

		Compd.	IC ₅₀ [μM] on C6 glioma cell	Selectivity index
 <p>4-anilinoquinazoline scaffold</p>	 <p>Linker (L)</p>	 1 (R= -H)	30 ± 4	> 3.3
		 2 (R= -CH ₃)	99 ± 4	ND
		 3	79 ± 4	ND
		 4	44 ± 6	> 2.3
		 5	> 100	ND
		Erlotinib	> 100	ND

Discovery of potent EGFR inhibitors through the incorporation of a 3D-aromatic-boron-rich-cluster into the 4-anilinoquinazoline scaffold: Potential drugs for glioma treatment

Marcos Couto,^[a,b,c] María Fernanda García,^[c] Catalina Alamón,^[a] Mauricio Cabrera,^[d] Pablo Cabral,^[c] Alicia Merlino,^[e] Francesc Teixidor,^[b] Hugo Cerecetto,^{*[a,c]} and Clara Viñas^{*[b]}

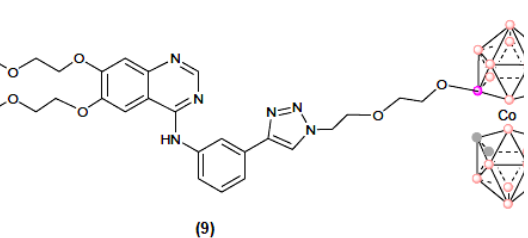
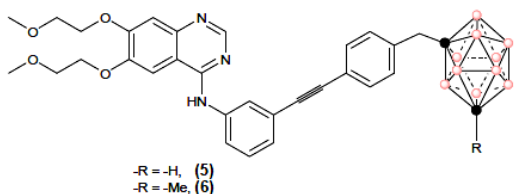
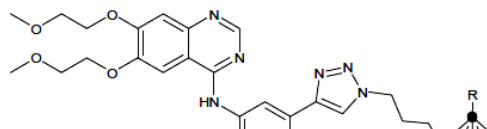
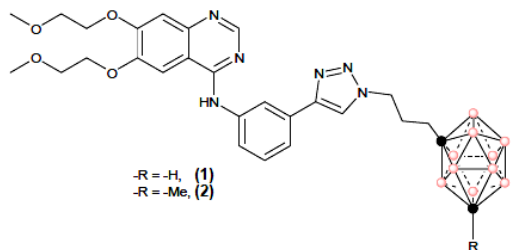
Table 2. BBB cross penetration data and physicochemical properties for **1**, **4**, and erlotinib.

Compd.	IC ₅₀ [μM] on C6 glioma cell	Selectivity index	ability to cross BBB		Stability				
			Δlog P ^[a]	theor ^[b]	2.0 ^[c]	7.4 ^[c]	8.6 ^[c]	cf ^[d]	mf ^[d]
1 (R= -H)	30 ± 4	> 3.3							
2 (R= -CH ₃)	99 ± 4	ND							
3	79 ± 4	ND							
4	44 ± 6	> 2.3							
Erlotinib									
Diazepam ^[e]									
5	> 100	ND							
Erlotinib	> 100	ND							

[a] The LogP values were determined by HPLCs. $\Delta\log P = \log P(\text{octanol/PBS}) - \log P(\text{cyclohexane/PBS})$. Optimal $\Delta\log P$ for brain uptake is < 2 . [b] Calculated according to <http://lmmd.ecust.edu.cn:8000/predict/>. [c] In aqueous-buffer solutions at the indicated pH. S: stable over a period of 24 h incubation, @ 37 °C. [d] cf: hepatic cytosolic fraction; mf: hepatic microsomal fraction. NM: non-metabolized over a period of 30 min incubation, @ 37 °C. M: complete metabolism over a period of 30 min incubation, @ 37 °C. PM: partial metabolism over a period of 30 min incubation, @ 37 °C. [e] Positive control.

EJEMPLOS NUESTROS

CARBORANYLANILINOQUINAZOLINE EGFR-INHIBITORS: TOWARDS "LEAD-TO-CANDIDATE" STAGE IN THE DRUG-DEVELOPMENT PIPELINE



Cpd	Absorption				Metabolism	Toxicity		LogS ^h	LogD _{7.4} ⁱ	Rule 5 n viol ^j	LLE ^k
	HIA ^a	Caco-2 ^b	P-gp inh ^c	OCT2 inh ^d	CYP-sub ^e	hERG ^f	Carc ^g				
1	(+)	(-)	(-)	(-)	CYP450 3A4	w-inh [23] inh [24]	(-)	-3.13	3.10	1 ^j	5.54
2	(+)	(-)	(+) [19] (-) [20]	(-)	CYP450 3A4	w-inh [23] inh [24]	(-)	-3.23	-	1 ^j	-
3	(+)	(-)	(-)	(-)	CYP450 3A4	w-inh [23] inh [24]	(-)	-3.13	-	1 ^j	-
4	(+)	(-)	(+) [19] (-) [20]	(-)	CYP450 3A4	w-inh [23] inh [24]	(-)	-3.23	-	1 ^j	-
8	(-)	(-)	(-)	(-)	CYP450 3A4	w-inh [23] inh [24]	(-)	-3.29	-	1 ^j	-
9	(+)	(-)	(-)	(-)	CYP450 3A4	w-inh [23] inh [24]	(-)	-3.20	2.51	2 ^m	4.02
erl	(+)	(+)	(+) [19] (-) [20]	(-)	CYP450 3A4	w-inh [23] non [24]	(-)	-3.16	2.45	0	5.19

^a Human intestinal absorption: If the compound has the HIA% less than 30 %, it is labeled as (-), otherwise it is labeled as (+) [17]; ^b Caco-2 permeability. If the compound has the Caco-2 permeability value $\geq 8 \times 10^{-6}$ cm/s, it is labeled as high Caco-2 permeability (+), otherwise it is labeled as moderate-poor permeability (-) [18]; ^c P-glycoprotein inhibition [19,20]. Non-inhibition is labeled as (-), otherwise it is labeled as (+); ^d Renal organic cation transporter (OCT2) inhibition [21]. Non-inhibition is labeled as (-), otherwise it is labeled as (+); ^e Ability to be substrate of three Cytochrome P450 isoenzymes (CYP450 2C9, CYP450 2D6, and CYP450 3A4) [22]. It is shown the predicted isoform-CYP that the compound potentially acts as substrate; ^f Human ether-a-go-go-related gene (hERG) inhibition [23,24]. Non-inhibition is labeled as "non", weak-inhibition is labeled as "w-inh" and inhibition is labeled as "inh"; ^g Potential as carcinogens [25]. Non-carcinogen is labeled as (-); ^h Aqueous solubility [26]; ⁱ Distribution coefficient at pH 7.4, from [13]; ^j number of violations of Lipinski "Rule of five"; ^k Lipophilic ligand efficiency ($\text{pIC}_{50} - \text{LogD}_{7.4}$) [27]; ^l MW higher than 500 Da; ^m MW higher than 500 Da and hydrogen bond acceptors higher than 10.

Table 3. Drug-like properties of the carboranyl anilinoquinazolines studied herein and erl.