



TEMA 3.

BÚSQUEDA DE PROTOTIPOS O CABEZA DE SERIE

QFUNO



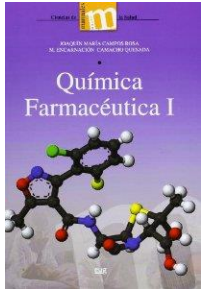
Índice del Tema 3

2

1. INTRODUCCIÓN

2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS: PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS

- 2.1. Modificación y mejora de fármacos existentes: Fármacos “gemelos” (me too)
- 2.2. Cribado de Fármacos
- 2.3. Explotación de Información Biológica
- 2.4. Diseño racional basado en el conocimiento de la diana terapéutica



3. DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS EN LA ACTUALIDAD

BIBLIOGRAFÍA.

Galbis Pérez, J.A. (2004) *Panorama Actual de la Química Farmacéutica*, 2ª edición, Universidad de Sevilla. (Capítulo 7: Diseño de nuevos fármacos. Búsqueda de prototipos).

Campos Rosa, J. M. et al. (2013) *Química Farmacéutica I*, 1ª edition, Universidad de Granada.(Capítulo 3: Búsqueda de prototipos o cabezas de serie).



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



1. INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la Química Farmacéutica no es solo encontrar fármacos que funcionen, sino crear los mejores fármacos posibles:

- más potentes
- más selectivos
- menos tóxicos.





1. INTRODUCCIÓN

Objetivo *principal* de la Química Farmacéutica es el desarrollo de fármacos:

- Más potentes
- Más selectivos
- Menos tóxicos

Modificaciones
Estructurales

Un prototipo o cabeza de serie es nuestra 'molécula estrella'. Es el punto de partida, el compuesto que nos da la primera pista de que estamos en el camino correcto

PROTOTIPO O CABEZA DE SERIE

Hasta los años 60

Observación accidental y hechos fortuitos (serendipia)
Escrutinio de un gran número de moléculas (screening)

Años posteriores

Aproximaciones racionales basados en el conocimiento de metabolitos, enzimas, receptores o desordenes bioquímicos implicados en una enfermedad



1. INTRODUCCIÓN

PROTOTIPO O CABEZA DE SERIE

OBTENCIÓN

Fuente Natural: flora y fauna

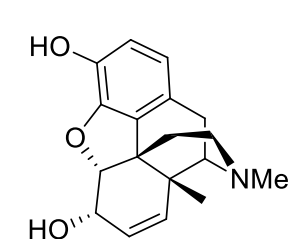
Sintéticos preparados en el laboratorio

La mayoría de los productos naturales biológicamente activos deben su actividad a metabolitos secundarios y presentan estructuras complejas.

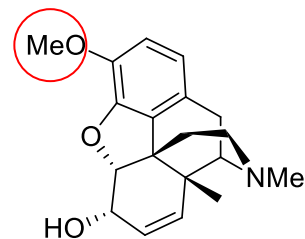
La síntesis química es difícil debido a la complejidad estructural.

La extracción de la fuente natural suele ser un proceso caro, lento e ineficaz.

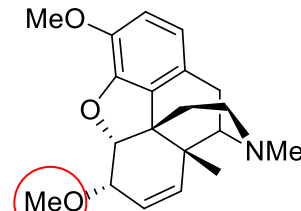
El estudio estructural de los productos naturales extraídos de las plantas reveló que la pequeña variación estructural existente entre diversos productos podía conducir a actividades biológicas muy diferentes.



Morfina
(Potente analgésico)



Codeína
(Antitusígeno)



Tebaína



1. INTRODUCCIÓN

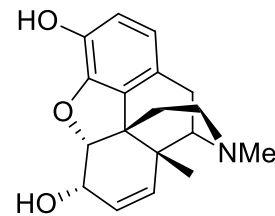
PROTOTIPO O CABEZA DE SERIE

OBTENCIÓN

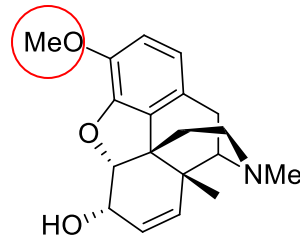
Fuente Natural: flora y fauna

Sintéticos preparados en el laboratorio

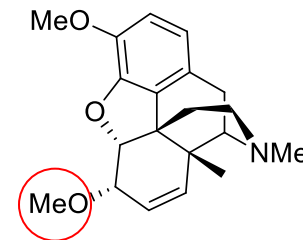
Pequeños cambios estructurales pueden inducir una modificación drástica de la actividad biológica, lo que permite abrir una nueva vía para establecer nuevos fármacos cabezas de serie.



Morfina
(Potente analgésico)



Codeína
(Antitusígeno)



Tebaína



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

Principales procedimientos:

1. **Modificación y mejora de fármacos existentes: Fármacos “gemelos” (me too)**
2. **Cribado de Fármacos (Screening)**
 - a. Ensayos extensivos (extensive screening)
 - b. Ensayos al azar (random screening)
 - c. Ensayos de alto rendimiento (high throughput screening)
3. **Explotación de Información Biológica**
 - a. Observaciones clínicas de efectos laterales de medicamentos
 - b. Descubrimiento casual de la actividad (serendipia)
4. **Diseño racional basado en el conocimiento de la diana terapéutica**





2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

1. Modificación y mejora de fármacos existentes: Fármacos “gemelos” (me too)

Transformaciones químicas sobre la estructura del fármaco conocido, para conseguir sustancias químicas más potentes, selectivas y seguras y con mejor perfil farmacocinético.

Muchas compañías utilizan fármacos establecidos por los competidores como compuestos líderes para diseñar un fármaco que les permita establecerse en la misma área de mercado. Estas compañías usarán el principio activo original, ya comercializado, como prototipo y buscarán caminos para modificar su estructura y algunas de sus propiedades físicas y químicas con objeto de evitar las restricciones de la patente y para mejorar las propiedades terapéuticas.

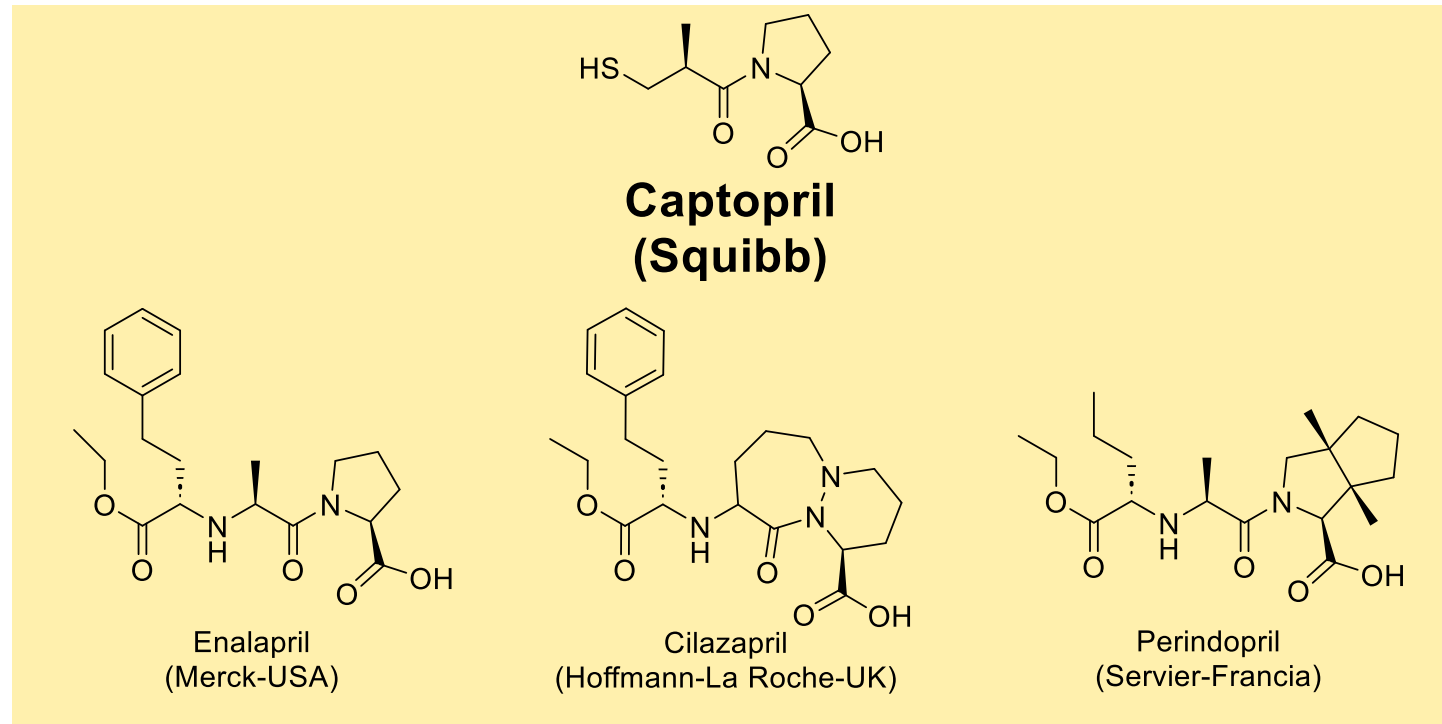
Esto lleva a una serie de copias del fármaco original que se suelen denominar como **fármacos “gemelos” o me too products**. La síntesis de este tipo de fármacos se justifica con el deseo de mejorar las propiedades del original.



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

1. Modificación y mejora de fármacos existentes: Fármacos “gemelos” (me too)

Un ejemplo de esto lo constituyen la serie de productos derivados del antihipertensivo captopril (inhibidor activo por vía oral de la enzima convertidora de angiotensina). Sintetizado en 1977 por Ondretti y Cushman y protegido por una patente propiedad de la compañía Squibb, fue pronto copiado por el resto de las compañías más potentes.





2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

2. Cribado de Fármacos (Screening)

Con este procedimiento de búsqueda se somete a un gran número de compuestos químicos, naturales o sintéticos, a una batería de ensayos farmacológicos en busca de una acción desconocida o hipotética. La tendencia actual es la realización de ensayos *in vitro* más que *in vivo*, como son ensayos de inhibición enzimática, actividad sobre órganos aislados o cultivos de células, etc. La nueva tendencia es hacer ensayos *in silico*

Estos ensayos se pueden llevar a cabo de tres formas diferentes:

- a. **ensayos extensivos** (extensive screening)
- b. **ensayos al azar** (random screening)
- c. **ensayos de alto rendimiento** (high throughput screening)

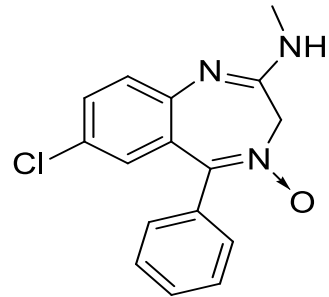




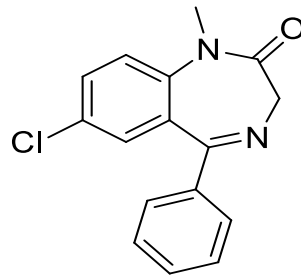
2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

2. a. Ensayos extensivos (extensive screening)

Consiste en aplicar a un número pequeño de moléculas originales, una investigación farmacológica muy exhaustiva. Estos ensayos generalmente se aplican a moléculas totalmente nuevas, procedentes de la investigación química original o de la laboriosa extracción a partir de un medio natural.



Clordiazepóxido
Librium®



Diazepam
Valium®

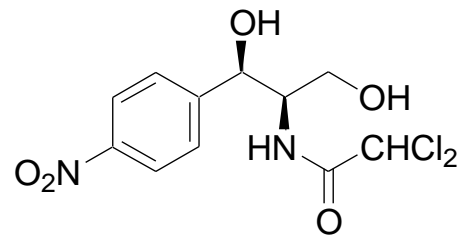
Esta técnica fue el origen del descubrimiento de las benzodiazapinas por L.H. Sternbach en los laboratorios de la compañía Hoffman-La Roche en New Jersey, a principio de los años sesenta. Las interesantes propiedades biológicas que mostraron como hipnóticos, ansiolíticos, sedantes y relajantes musculares, llevó a la síntesis de miles de análogos que pueden clasificarse en a) 1,4-benzodiazepina-4-óxidos, cuyo prototipo y único fármaco empleado en clínica es el primer fármaco que se preparó, el clordiazepóxido y b) 1,4-benzodiazepin-2-onas cuyo primer representante fue el diazepam.



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

2. b. Ensayos al azar (random screening)

Consiste en buscar entre un gran número de moléculas aquella que pudiera tener una determinada actividad biológica.



Cloranfenicol

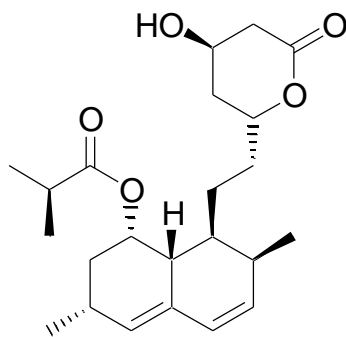
Este método se utilizó para el descubrimiento de nuevos antibióticos, como el cloranfenicol, aislado del *Streptomyces venezuelae* en el programa de cribado general de microorganismos en los laboratorios Parke-Davis de los EE UU.



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

2.c. Ensayos de alto rendimiento (high throughput screening)

Consiste en someter miles de compuestos a un gran número de ensayos biológicos. Las fuentes de compuestos químicos son librerías de compuestos de distintas compañías químicas, colecciones de compuestos químicos comerciales, y nuevos productos químicos sintetizados en los laboratorios de investigación de todo el mundo.



Lovastatina

Entre los éxitos de esta aproximación cabe destacar el descubrimiento de la lovastatina, que fue la base de una nueva generación de agentes hipocolesterolémicos que actúan por inhibición de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA-R).

http://sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/el-impacto-de-las-nuevas-tecnologias-de-cribado-farmacologico---_499



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

2.d. Ensayos in silico – the future





2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

3. Explotación de información biológica

Una contribución muy importante al descubrimiento de nuevos principios activos proviene de la explotación de la información sobre los efectos biológicos provocados por los compuestos químicos en el hombre o en animales, incluso en plantas o bacterias. Cuando tal información es accesible al químico farmacéutico, le puede servir para iniciar una línea específica de investigación.

a. Observaciones clínicas de efectos laterales de medicamentos.

Un fármaco existente puede presentar otra propiedad menor o un efecto indeseable que puede ser de utilidad en otra área de la medicina. De esta forma, el fármaco podría actuar como líder sobre la base de sus efectos secundarios, y el objetivo sería incrementar el efecto indeseable y eliminar la actividad biológica. Esto se ha descrito como enfoque SOSA (“selective optimization of side activities”, optimización selectiva de las actividades secundarias).

b. Descubrimiento casual de la actividad (serendipia).

El patólogo Ruy Pérez-Tamayo en 1980 la definió como “la capacidad de hacer descubrimientos por accidente y sagacidad, cuando se está buscando otra cosa”. La casualidad juega un papel muy importante en los hallazgos valiosos imprevistos cuando la suerte favorece a la mente preparada. **1928. Alexander Fleming – penicilinas**



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

3. Explotación de información biológica

a. Observaciones clínicas de efectos laterales de medicamentos.

SOSA ("selective optimization of side activities", optimización selectiva de las actividades secundarias).

Sulfonamidas: De antibacterianos a diuréticos e hipoglucemiantes. "Un efecto secundario se convirtió en una nueva oportunidad terapéutica."

Sildenafil: De antianginoso a tratamiento para la disfunción eréctil. "Un giro inesperado que cambió la vida de millones de personas."

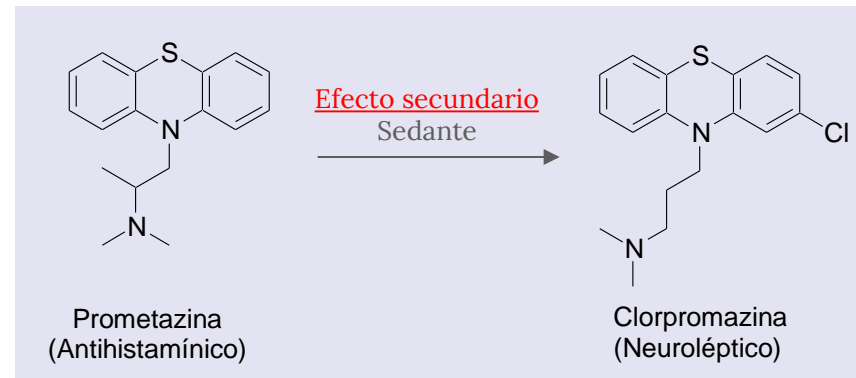
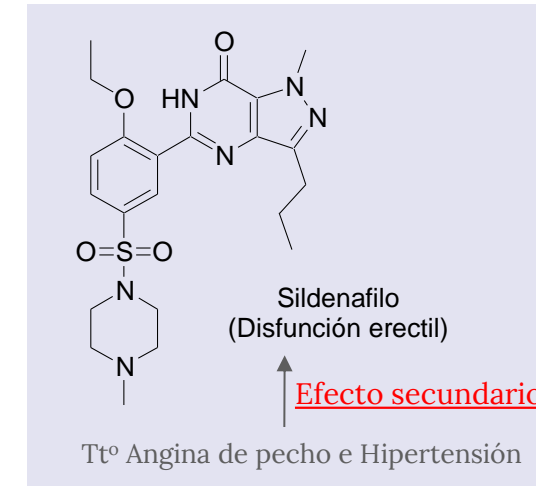
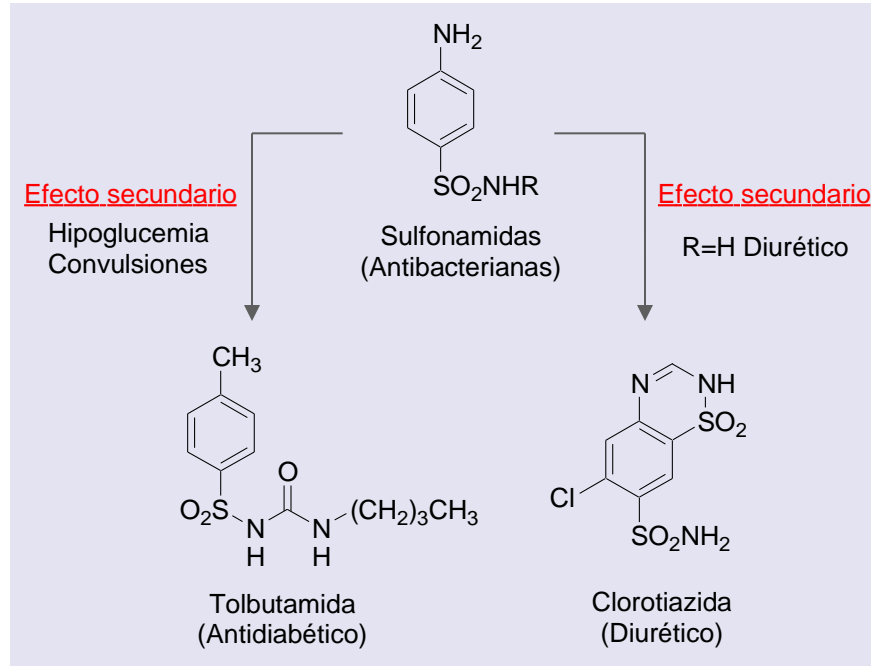
Prometazina: De antihistamínico a neuroleptico (clorpromazina). "Un tranquilizante 'accidental' que abrió nuevas puertas en el tratamiento de enfermedades mentales."



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

3. Explotación de información biológica

a. Observaciones clínicas de efectos laterales de medicamentos.





2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

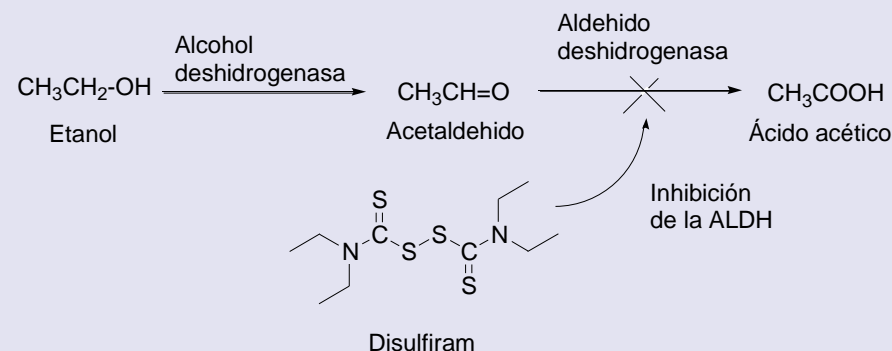
3. Explotación de información biológica

b. Descubrimiento casual de la actividad - Serendipia.

En 1922, Alexander Fleming estaba analizando un cultivo de bacterias, cuando se le contaminó con un hongo. Más tarde descubriría que alrededor de ese hongo no crecían las bacterias e imaginó que ahí había algo que las mataba. Aunque él no fue capaz de aislarla, ese episodio dio inicio al descubrimiento de la **penicilina**.

El descubrimiento del anticoagulante **dicumarol** se produjo como consecuencia de la observación de las hemorragias estomacales letales que se producían en el ganado cuando se alimentaban con heno de trébol dulce. Se demostró que las hemorragias se debía a la ingestión de dicumarol, compuesto producido por dimerización de dos moléculas de cumarina durante el proceso de fermentación del trébol dulce, que se inicia rápidamente una vez que se corta la planta. Actúa como inhibidor de la vitamina K.

El **disulfiram**, usado originalmente en la industria del caucho como antioxidante. Los trabajadores que manipulaban este producto empezaron a mostrar una intolerancia al alcohol. El modo de acción de este compuesto consiste en la inhibición de la enzima aldehído deshidrogenasa hepática que produce la oxidación metabólica del acetaldehído a ácido acético. La ingestión de alcohol bajo los efectos del disulfiram provoca acumulación de acetaldehído que produce rubor, taquicardia, disnea y náusea. El agente antioxidante se convirtió en el compuesto líder para el tratamiento del alcoholismo crónico.



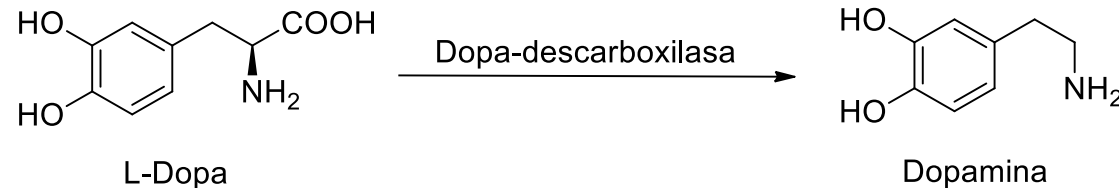


2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

4. Diseño racional basado en el conocimiento de la diana terapéutica

El fin último en la síntesis de un fármaco es preparar uno a la medida de la función biológica que se pretende modificar, y para ello es fundamental el conocimiento de los procesos bioquímicos alterados en una enfermedad.

- Al observar que los enfermos de Parkinson presentaban unos niveles de dopamina muchos más bajos que los encontrados en el cerebro de los individuos sanos, se hizo posible una terapia sintomática pero racional de esta enfermedad consistente en la administración de L-dopa. Este aminoácido atraviesa la barrera hematoencefálica y posteriormente es descarboxilado a dopamina por la dopa-decarboxilasa presente en el cerebro.



- Otros ejemplos de diseño racional son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de histamina H_2 con el captopril y la cimetidina como cabezas de serie, respectivamente.



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

Desde que surgió el **diseño de fármacos asistido por ordenador** en los años sesenta, el uso de métodos computacionales aplicados al descubrimiento de fármacos ha estado en continuo crecimiento y desarrollo.

Se aplica a cualquier molécula biológicamente activa para la que se conoce su diana terapéutica del tipo receptor, enzima, canal iónico, proteína transportadora, etc.

Permite comprender que tipo de requerimientos estructurales deben tener las moléculas para mostrar actividad biológica, diseñar nuevas moléculas potencialmente activas, y predecir la actividad biológica de moléculas experimentales o virtuales.

Hoy en día constituye un instrumento indispensable en el desarrollo de nuevos fármacos, incrementando las posibilidades de éxito y disminuyendo el tiempo y costo de investigación.

En la práctica se usan dos aproximaciones:

- a. **Diseño indirecto** - se lleva a cabo cuando no se conoce la estructura tridimensional de lamacromolécula objetivo.
- b. **Diseño directo** - se lleva a cabo cuando se conoce la estructura tridimensional de lamacromolécula objetivo (receptor, enzima, etc).



2. DESCUBRIMIENTO TRADICIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS

Diseño de fármacos asistidos por Inteligencia Artificial – the future, the present

[Lista en X de empresas y personas dedicadas al uso de herramientas de IA para el desarrollo de fármacos](#)

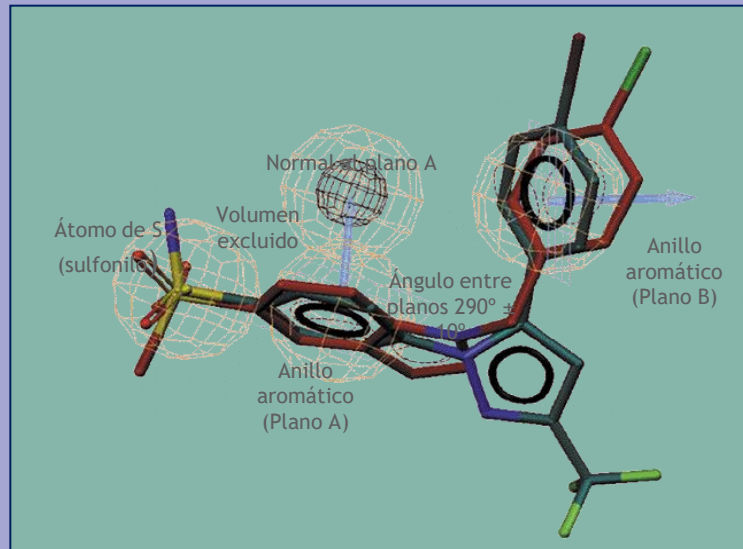




3. DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS EN LA ACTUALIDAD

a. **Diseño indirecto** – se lleva a cabo cuando no se conoce la estructura tridimensional de la macromolécula objetivo. Consiste en la comparación de una serie de moléculas selectivas frente a un determinado receptor, con objeto de poner de manifiesto las características estructurales que puedan tener en común – farmacóforo –, a pesar de su diferente estructura química. Con estas características comunes se construirá una nueva molécula que probablemente será más activa y más selectiva.

Inhibidores selectivos de la COX-2



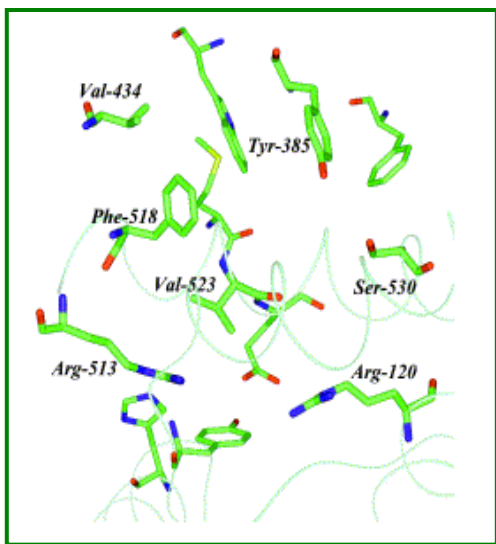
FARMACÓFORO

Conjunto de grupos químicos, unidos entre sí o no, que tienen en común todas las moléculas activas sobre un mismo receptor, y que son esenciales para el reconocimiento por el mismo.

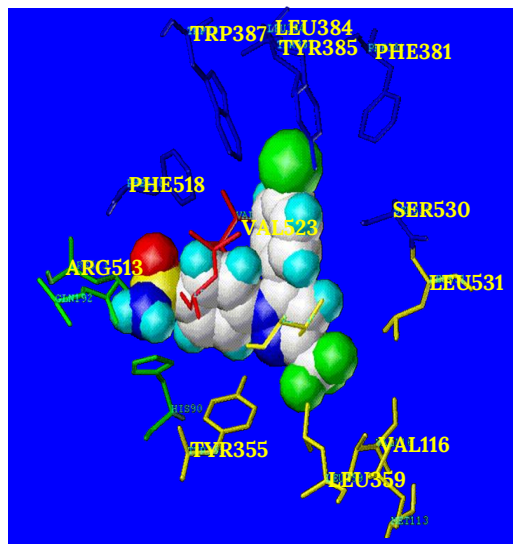


3. DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS EN LA ACTUALIDAD

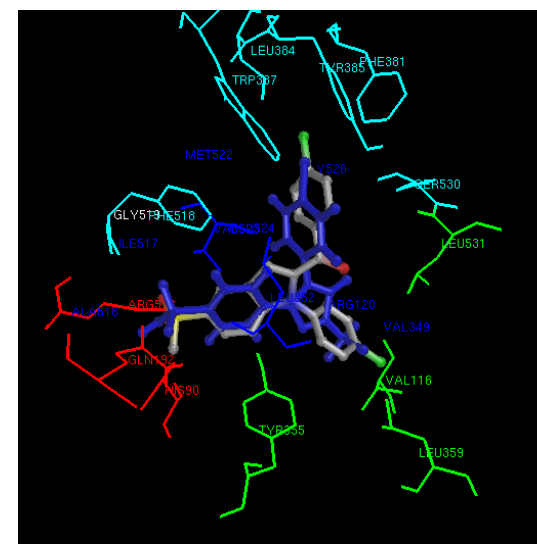
b. Diseño directo – se lleva a cabo cuando se conoce la estructura tridimensional de la macromolécula objetivo. Es posible reconstruir la macromolécula por medio de ordenadores a partir de la estructura cristalina de ésta, por cristalografía de rayos X. Posteriormente se puede optimizar la fijación del ligando al receptor para conseguir las condiciones más favorables de interacción, modificando la estructura del ligando, sus sustituyentes, su configuración y su conformación. Hoy día se puede predecir la estructura 3D de las moléculas gracias a sistemas IA como AlphaFold de Google DeepMind (su fundador fue Premio Nobel de Química en 2024)



Centro activo de la COX-2



Estructura cristalina de la COX-2 con el inhibidor selectivo SC558



Diseño por ordenador de una molécula sintetizada en nuestro laboratorio comparada con el SC558. Docking