



## 1. MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL

a. Definición

b. Finalidad

c. Aproximaciones

1.1. Aproximación Modulativa

**1.2. Aproximación Disyuntiva**

**1.3. Aproximación Conjuntiva**

## 2. PEPTIDOMIMÉTICOS



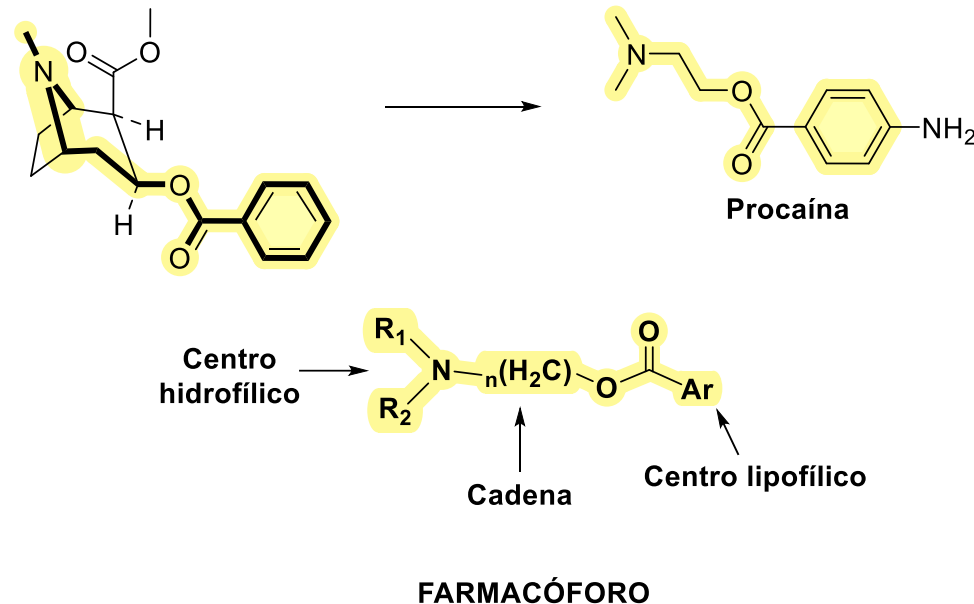


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.2. Aproximación Disyuntiva

La aproximación disyuntiva o simplificación del prototipo, consiste en la reducción de la estructura del modelo hasta conservar de ella nada más que la parte esencial (farmacóforo). Estos análogos son réplicas parciales del fármaco prototipo. Se aplica fundamentalmente a productos naturales de estructura muy compleja.

a. La procaína como resultado de la simplificación de la cocaína

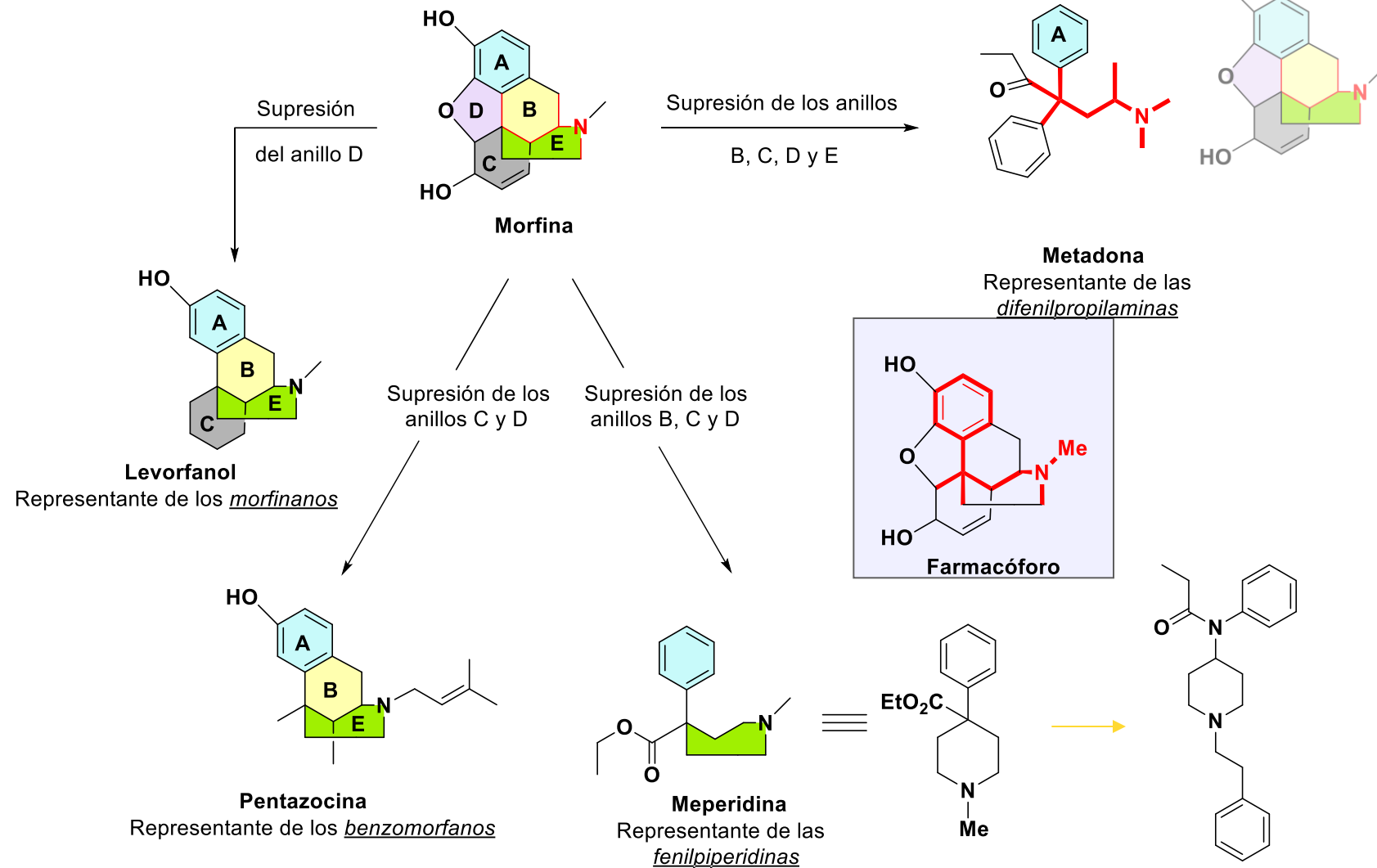




# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.2. Aproximación Disyuntiva

### b. Familias de hipnoanalgésicos derivadas de la simplificación de la morfina



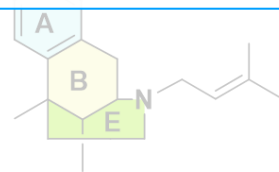


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

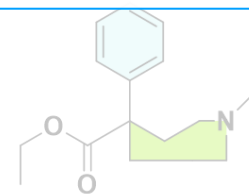
## 1.2. Aproximación Disyuntiva

### b. Familias de hipnoanalgésicos derivadas de la simplificación de la morfina

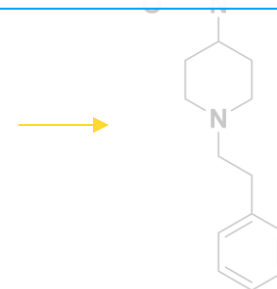
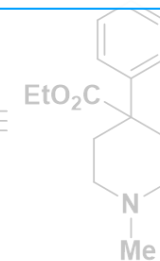
Característica	Morfinanos	Benzomorfanos	Fenilpiperidinas	Difenilpropilaminas
Estructura Química	Similar a la morfina	Opioides sintéticos	Grupo fenilo y piperidina	Estructura química distintiva
Origen	Algunos naturales, otros sintéticos	Sintético	Sintético	Sintético
Uso Principal	Analgésicos	Analgésicos	Analgésicos	Analgésicos
Potencia	Varía de moderada a alta	Varía	A menudo muy potentes	Varía
Ejemplos	levorfanol	Pentazocina	Fentanilo, meperidina	Metadona, propoxifeno



Pentazocina  
Representante de los benzomorfanos



Meperidina  
Representante de las fenilpiperidinas



Metadona, propoxifeno



# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.3. Aproximación Conjuntiva

La **aproximación conjuntiva** o asociación de dos moléculas, consiste en hacer réplicas más grandes que el modelo. Es la combinación, mediante enlace covalente, de elementos estructurales de varias moléculas con la idea de obtener un nuevo compuesto, que presente propiedades farmacológicas comunes con las de los prototipos. Se pueden denominar **fármacos siamenes** (aquellos fármacos que contienen dos grupos farmacóforos combinados covalentemente dentro de una misma molécula).

Dichos elementos estructurales unidos entre sí mediante enlaces covalentes, pueden proceder de:

- a. Duplicación molecular. - Es la combinación de dos moléculas idénticas.
- b. Híbrido o combinación molecular. - Es la combinación de dos moléculas diferentes.

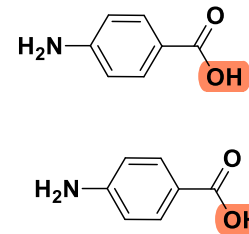




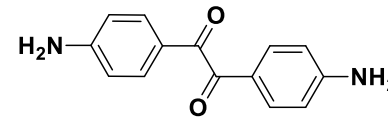
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.3. Aproximación Conjuntiva

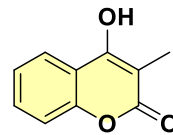
a- **Duplicación molecular:** Es de interés en el desarrollo de antimetabolitos. Los antimetabolitos, tienen una estructura muy parecida al sustrato natural, dando lugar a productos que por incorporar moléculas distintas a las naturales son inactivos desde el punto de vista biológico.



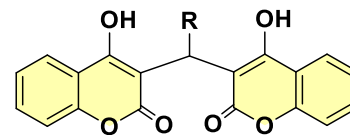
Ácido p-aminobenzoico  
(metabolito bacteriano)



Antimetabolito

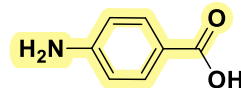


3-metil-4-hidroxicumarina  
(anticoagulante)

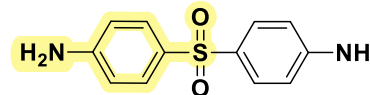


R=COOEt

Biscumacetato de etilo  
(anticoagulante)



Metabolito bacteriano



Antibacteriano



# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.3. Aproximación Conjuntiva

**b- Híbrido o Combinación molecular:** Se pueden asociar elementos que pertenezcan a moléculas distintas, ambas con actividad o sólo una de ellas.

En el diseño de este tipo de moléculas (híbrido o combinación molecular) es importante tener en cuenta:

- La pauta de dosificación. Los fármacos que se asocien han de tener una pautas de dosificación semejantes. Por ejemplo, sería absurdo pretender la asociación de ácido acetilsalicílico (250-2000 mg/día o 1,4 a 11 mmoles/día), con diazepam (2-20 mg/día equivalentes a 0,007-0,07 mmoles/día).

- El curso metabólico del compuesto resultante:

- i. que el compuesto se metabolice en sus precursores teniendo como ventaja una mejor farmacocinética.

- ii. que el compuesto no se metabolice en sus precursores.

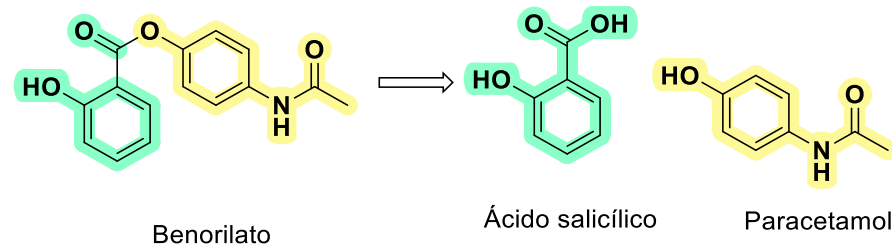


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.3. Aproximación Conjuntiva

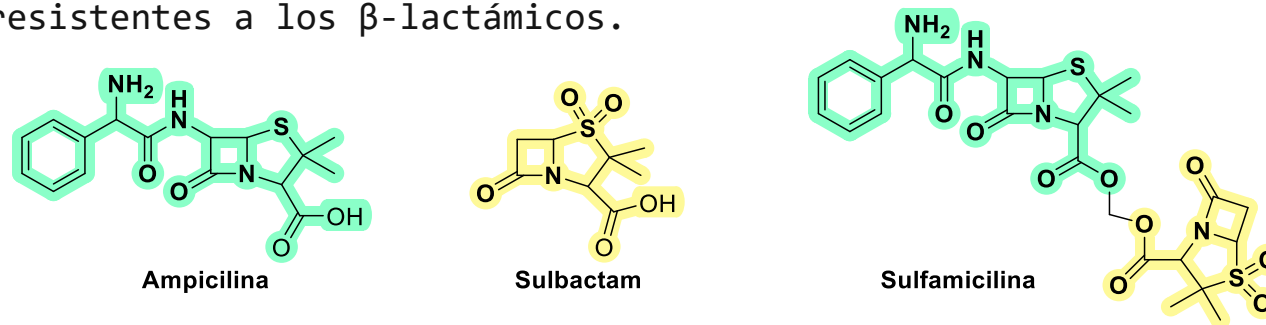
### b- Híbrido o Combinación molecular.

i. que el compuesto se metabolice en sus precursores teniendo como ventaja una mejor farmacocinética. Ejemplo el **benorilato**.



En este caso, ha de considerarse equivalente a un profármaco, teniendo como ventaja, con respecto a la administración de los constituyentes por separado, una mejor farmacocinética, o simplemente una mejora en las propiedades galénicas.

La **sulfamicilina** representa un ejemplo de este tipo, está formado por el antibiótico ampicilina, derivado de penicilinas y un inhibidor de la enzima  $\beta$ -lactamasa, el sulbactam. Se emplea para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a los  $\beta$ -lactámicos.







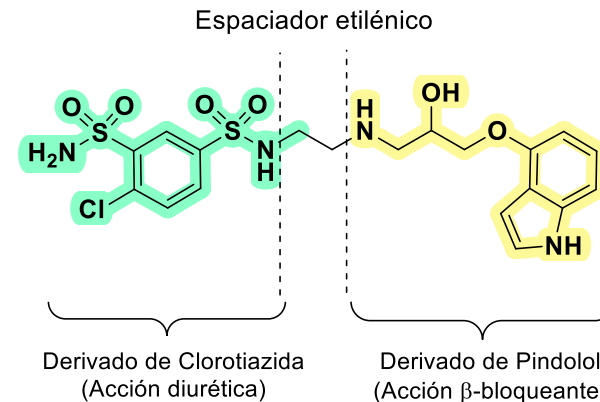
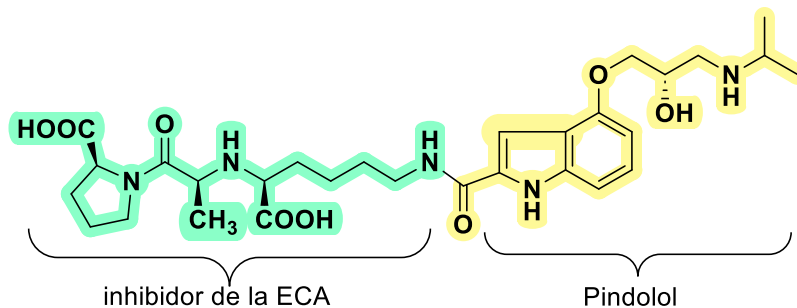
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.3. Aproximación Conjuntiva

**ii)** que el compuesto NO se metabolice en sus precursores.

Capacidad de unión a dos receptores distintos para obtener respuestas biológicas diferentes y mejorar la farmacocinética. Cuando se administra una mezcla de fármacos, la actividad farmacológica global dependerá de los perfiles individuales de absorción, metabolismo y excreción para cada uno de los fármacos. En contrapartida, un híbrido, presenta su propia farmacocinética, lo que permite esperar una cierta mejora de la eficacia *in vivo*, en comparación con la administración independiente de sus componentes por separado.

Un ejemplo sería el diseño de nuevos fármacos antihipertensivos híbridos del **pindolol** ( $\beta$ -bloqueante).



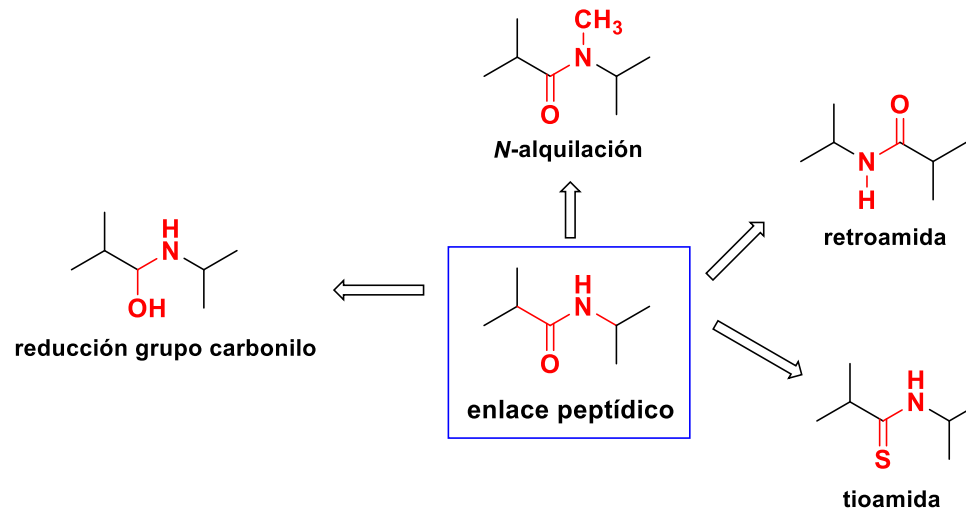


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 2. PEPTIDOMIMÉTICOS

- Los **peptidomiméticos** son *estructuras de naturaleza no peptídica capaces de reemplazar a los péptidos en sus interacciones con receptores y enzimas*. Éstos surgen generalmente de la modificación de un péptido ya existente para alterar las propiedades de la molécula.
- Los **péptidos endógenos** con actividades biológicas interesantes pueden servir de cabezas de serie en el diseño de fármacos. La sustitución isostérica del enlace peptídico es importante por su inestabilidad metabólica y por los problemas farmacocinéticos de proteínas y de péptidos.

### Bioisósteros del enlace peptídico





# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 2. PEPTIDOMIMÉTICOS

### IMPORTANCIA DE LOS PEPTIDOMIMÉTICOS

- Los péptidos tienen problemas de biodisponibilidad, metabolismo rápido y falta de actividad vía oral.
- Existen moléculas de naturaleza peptídica con importancia fisiológica (neurotransmisores, neuromoduladores, hormonas, factores de liberación) o con acción farmacológica interesante.
- El desarrollo de análogos con mejores propiedades farmacológicas y con características farmacocinéticas aceptables, es un problema muy actual.
- Los nuevos productos pueden mantener su naturaleza peptídica (total o parcial) o ser moléculas no peptídicas, que mantienen las características de potencia, afinidad y especificidad del prototipo
- El peptidomimético más conocido es la morfina, que debe su acción analgésica a su capacidad de unión a receptores opioides, como los péptidos endógenos encefalinas y endorfinas.

[Lifesomix Therapeutics](#) – spin-off de la UAM de nueva creación

