



# Tema 4 – Parte 2

---

## 1. MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL

a. Definición

b. Finalidad

c. Aproximaciones

### 1.1. Aproximación Modulativa

a. Vinilología

b. Isostería

**c. Bioisostería**

**d. Introducción o sustitución de grupos voluminosos no polares**

**e. Apertura de anillos**

**f. Formación de anillos**

**g. Variación del tamaño del anillo**

**h. Reorganización de anillos**

**i. Homología**

**j. Isomerización**

**k. Ramificación, alquilación y desalquilación**

**l. Saturación de dobles enlaces**





# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### c. Biosisotería

- **Friedman (1951):** grupos o moléculas similares en alguna propiedad física o química y con análoga actividad biológica, o compuestos con propiedades antagónicas (suelen interactuar con la misma diana).
- La bioisostería sin indicación de la propiedad o propiedades que hacen comparables a una pareja de especies no tiene sentido.
- Entre los parámetros más significativos están:
  1. **Tamaño o volumen de los grupos**
  2. **Distribución electrónica**
  3. **Acidez**
  4. **Capacidad de formación de enlaces de hidrógeno**

El éxito de una modificación bioisósterica va a depender de que los grupos que se intercambien sean equivalentes en aquellas propiedades que resulten importantes para la acción biológica de la familia de compuestos considerada.





# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### c. Biosisotería

#### 1. Tamaño o volumen de los grupos -

-H y -F se consideran bioisósteros debido a que tanto la inercia química como el pequeño tamaño del fluor se compara con el hidrógeno.

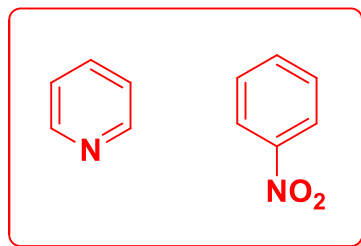
-Br y -Pr<sup>i</sup>

-I y -Bu<sup>t</sup>

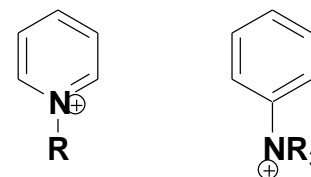
-Cl y -OH

#### 2. Distribución electrónica.-

piridina nitrobencono



piridinio anilinio





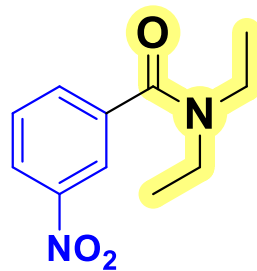
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

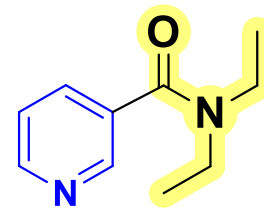
### c. Biosisotería

## 2. Distribución electrónica.-

La dietilamida del ácido *m*-nitrobenzoico, por ejemplo, posee **propiedades analépticas** (analéptico: se dice de los fármacos estimulantes del sistema nervioso central) muy similares a las de su análogo piridínico, la nicetamida.



m-nitrobenzoico



Nicetamida

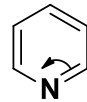


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### c. Biosisotería

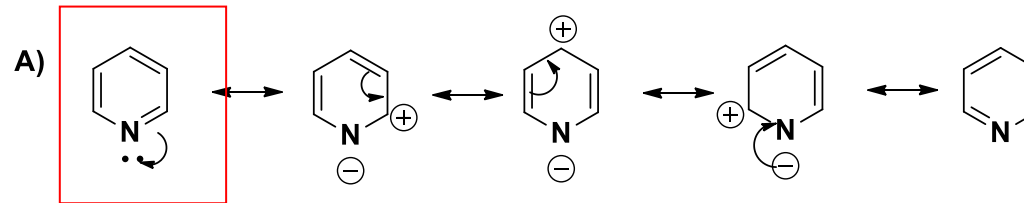
## 2. Distribución electrónica.-



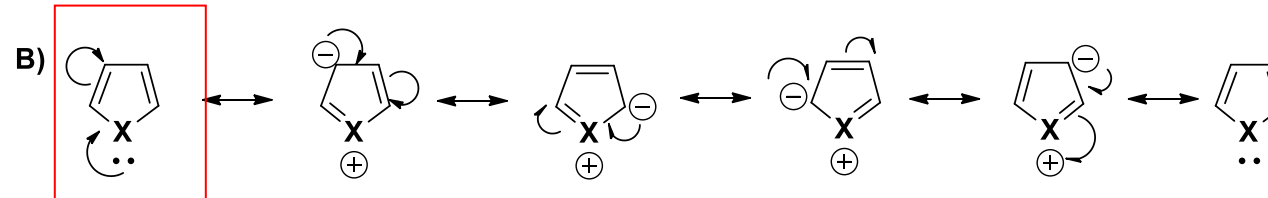
Se ha sustituido un CH por un N



Se ha sustituido un CH=CH por Z = O, S, o NH



heterociclo  $\pi$  deficiente aromático. Hay una deficiencia electrónica en los átomos de carbono del anillo



heterociclos  $\pi$  excedentes aromáticos. El heteroátomo ha perdido su par electrónico para compartirlo con los átomos de carbono

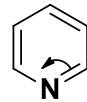


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### c. Biosisotería

## 2. Distribución electrónica.-

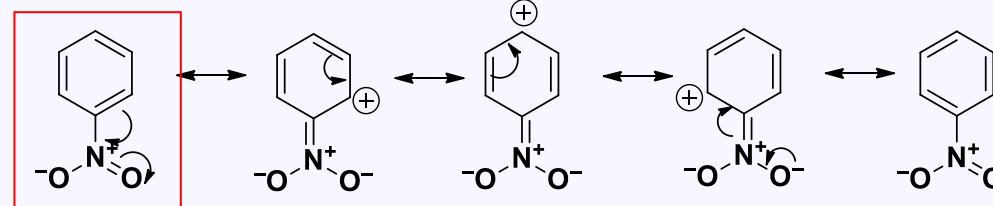
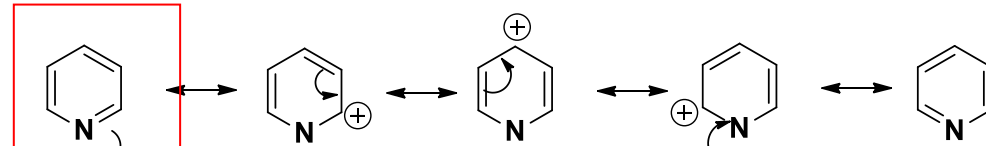


Se ha sustituido un CH por un N



Se ha sustituido un CH=CH por Z = O, S, o NH

A)



heterociclos  $\pi$  excedentes aromáticos. El heteroátomo ha perdido su par electrónico para compartirlo con los átomos de carbono

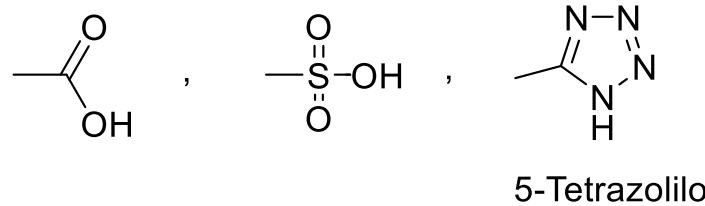


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

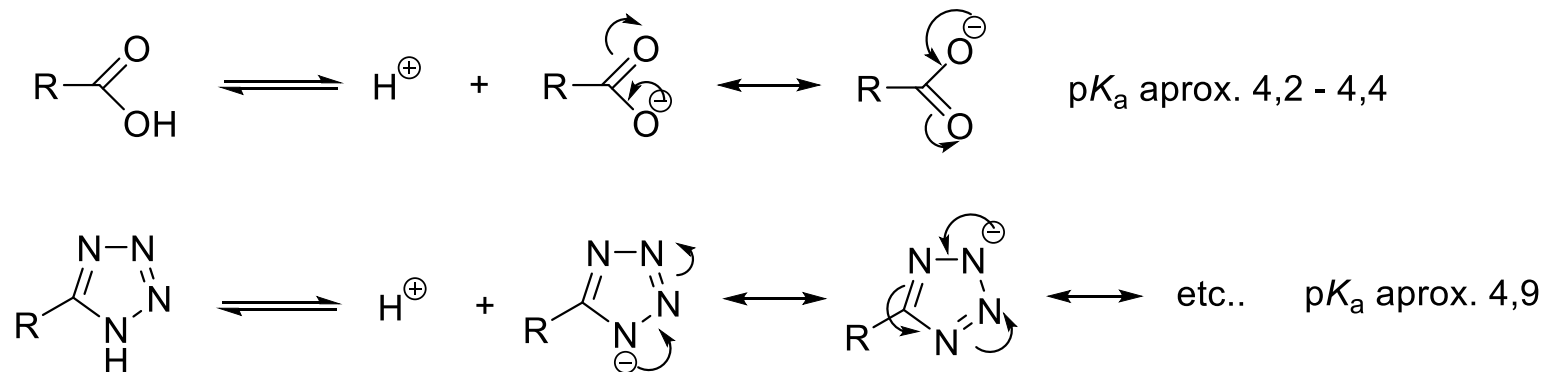
## 1.1. Aproximación Modulativa

### c. Biosisotería

#### 3. Ácidez.-



En principio, podría resultar extraño el carácter ácido del resto 5-tetrazolilo y en consecuencia, su relación bioisostérica con el grupo ácido carboxílico.





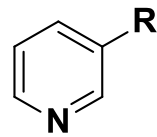
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### 3. Ácidez.-

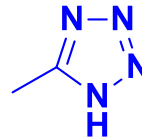
#### c. Biosisotería

Buscando nuevos y mejores agentes **antihiperlipidémicos**, el análogo tetrazolilo del ácido nicotínico resultó ser tan activo disminuyendo el nivel de colesterol en sangre.



R = -COOH

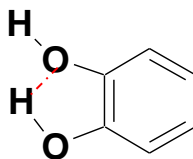
Ácido nicotínico



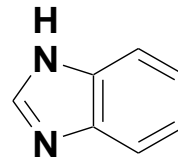
Bioisótero activo

### 4. Capacidad de formación de enlaces de hidrógeno.-

Capacidad para dar enlaces de hidrógeno, como en los grupos -OH de fenol, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH- (metansulfonamido) y R-NH-CO-NH- (ureido).



Catecol



Benzimidazol





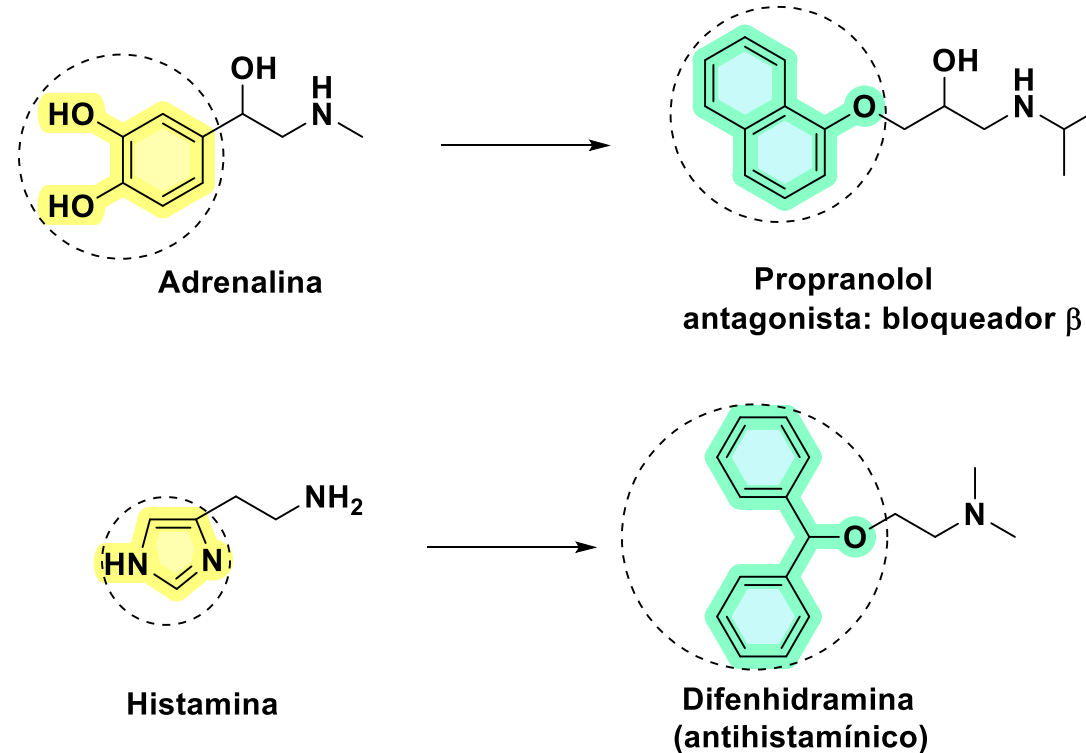
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### d. Grupos voluminosos no polares

Es éste un procedimiento de particular interés para convertir agonistas en antagonistas.

Un antagonista es una sustancia que tiene una acción opuesta a otra a la que se refiere.

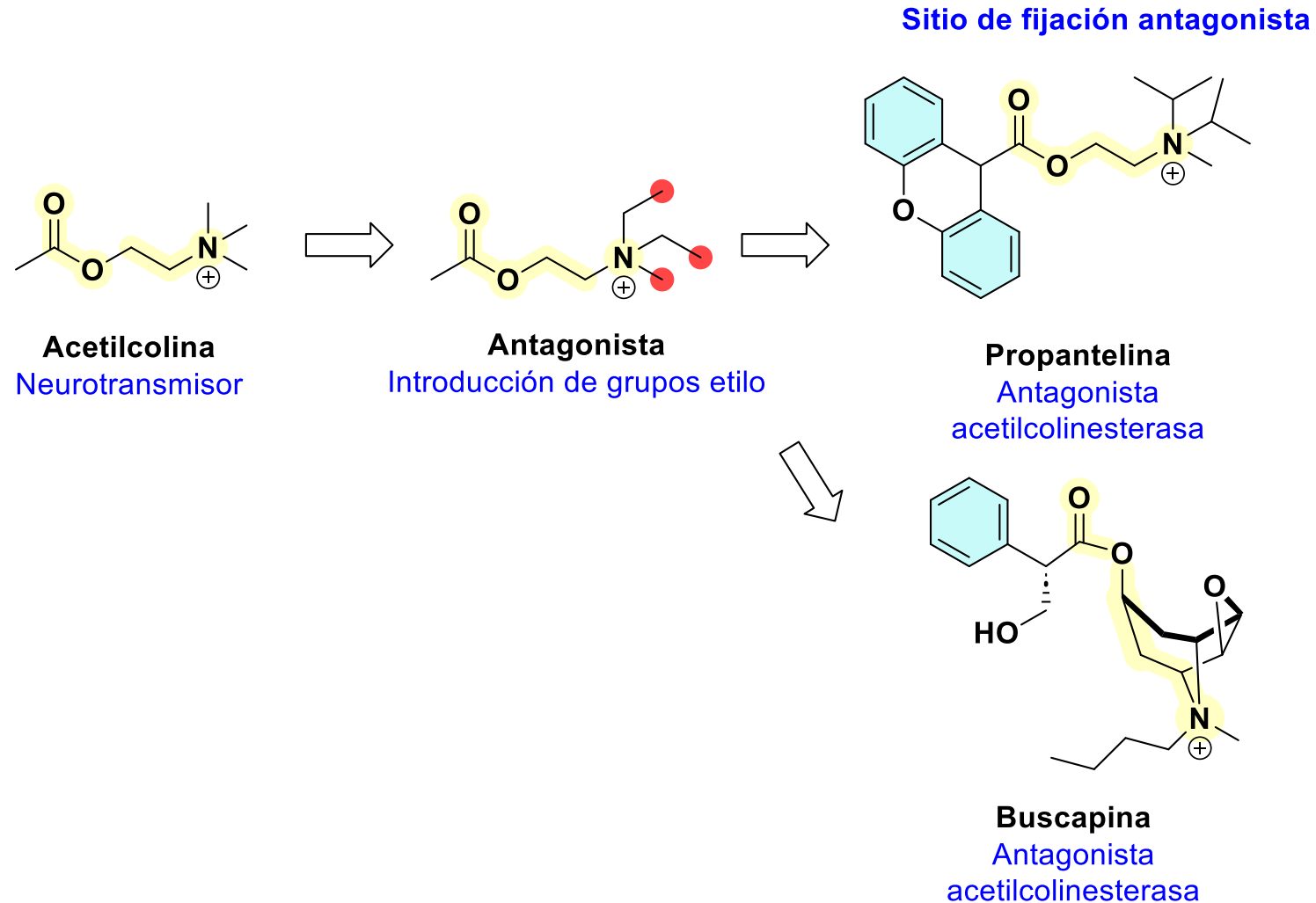




# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS-

## 1.1. Aproximación Modulativa

### Introducción Grupos Voluminosos





# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS-

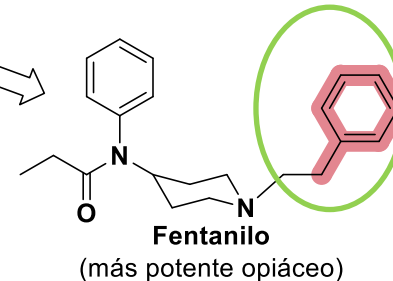
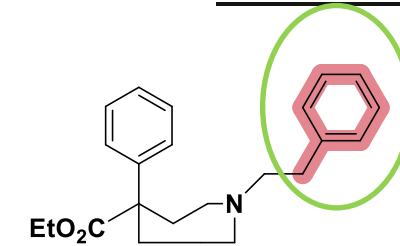
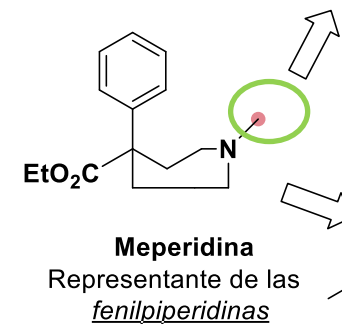
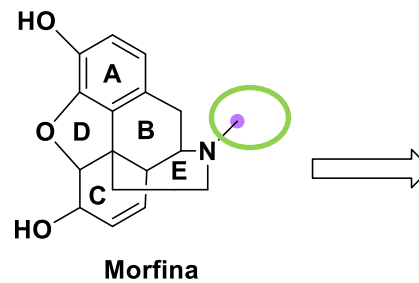
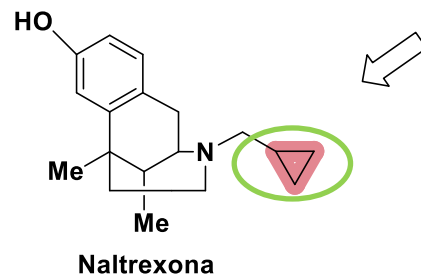
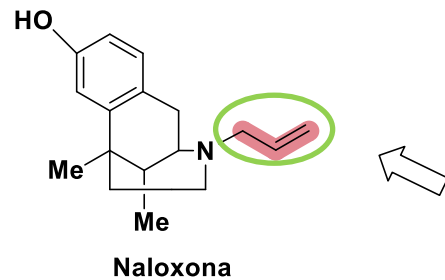
## 1.1. Aproximación Modulativa

### Introducción Grupos Voluminosos

Extensión del grupo farmacóforo, busca interacciones adicionales con el receptor. Se introducen: **Anillos aromáticos y/o cadenas alquílicas (extensión de la cadena)**

Normalmente, grupos voluminosos llevan al desarrollo de antagonistas. No siempre, hay excepciones.

Antagonistas opiáceos



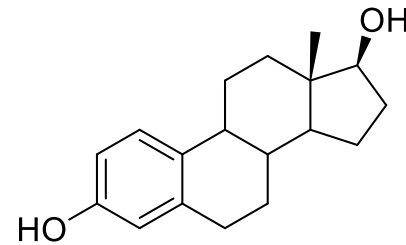


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

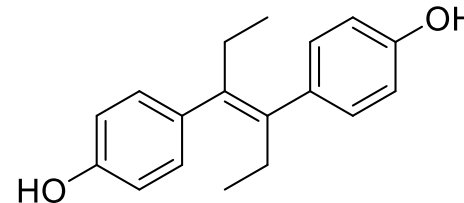
## 1.1. Aproximación Modulativa

### e. Apertura de anillos

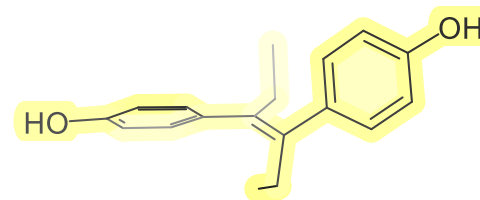
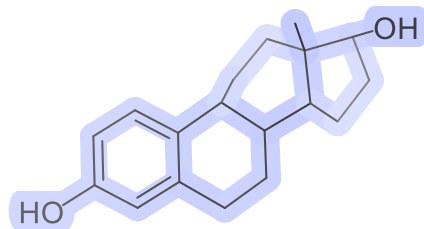
La apertura de anillos se ha utilizado con frecuencia en el diseño de fármacos gemelos. En general, esta estrategia ha conducido a fármacos menos potentes que el prototipo, a excepción de los análogos del estradiol que han presentado una elevada **potencia estrogénica**.



Estradiol  
(hormona esteroide sexual femenina)



Dietilestilbestrol  
(estrógeno sintético)

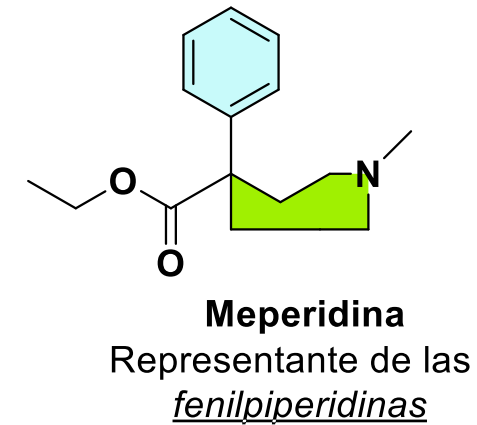
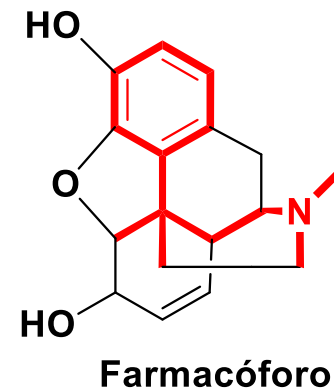
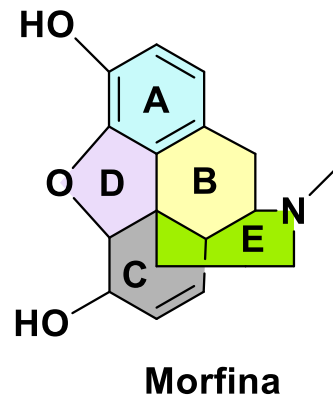




# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### e. Apertura de anillos



**Recordatorio:** El **famacóforo** es el fragmento estructural esencial de una molécula responsable de su actividad biológica y que, por lo tanto, debe estar presente en la molécula diseñada

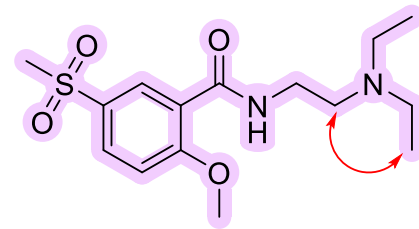


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

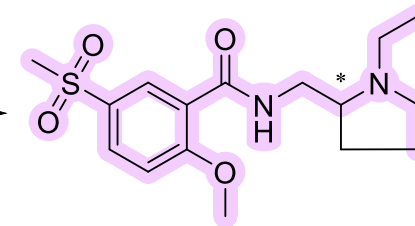
### f. Formación de anillos

Esta estrategia es muy útil para el estudio en moléculas flexibles de la conformación activa. Disminuye la libertad conformacional y esto puede afectar a la actividad y a las propiedades fisicoquímicas del prototipo.

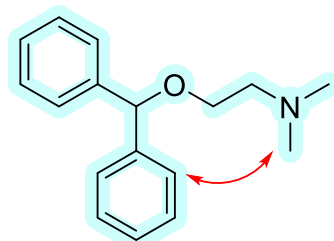


Tiaprida (agonista dopaminérgico)

mantiene la actividad

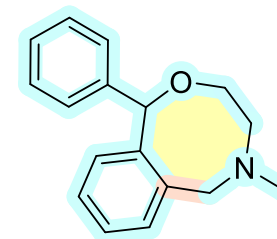


Sulprida (agonista dopaminérgico)



Difenhidramina  
(antihistamínico H<sub>1</sub>)

cambia la actividad



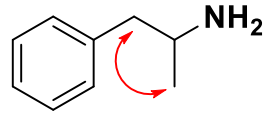
Nefopan  
(relajante muscular)



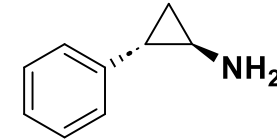
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

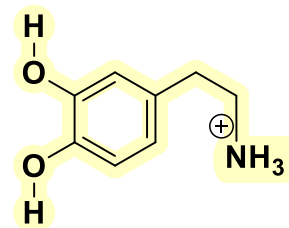
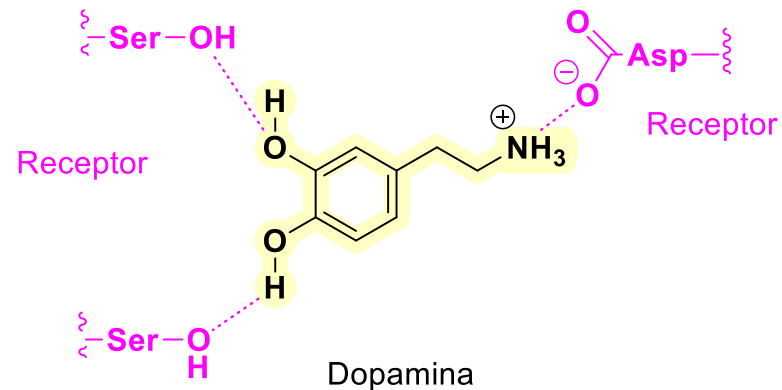
### f. Formación de anillos



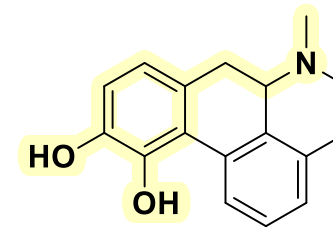
Anfetamina  
agonista indirecto noradrenalina (NA) y dopamina (DA)  
inh. recaptación NA y DA



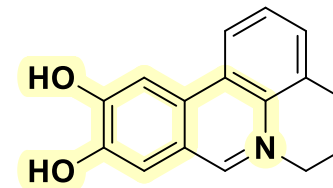
Tranilcipromina  
antidepresivo  
inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO)



Dopamina



Apomorfina



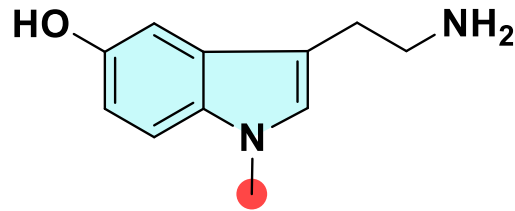
Derivado inactivo



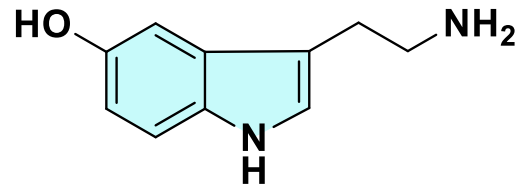
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

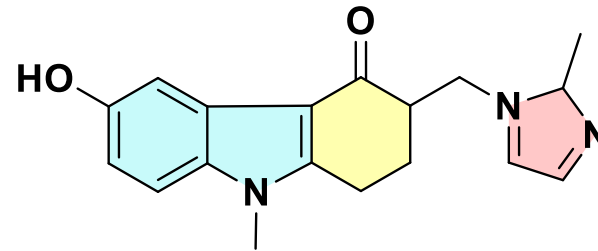
### f. Formación de anillos



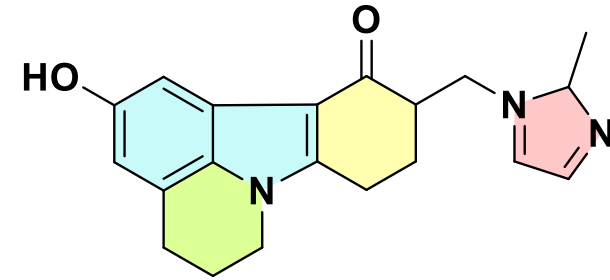
Agonistas receptor 5-HT



**Serotonina:** ligando natural de los receptores 5-HT  
La molécula del amor



Ondansetron  
Antagonista 5-HT<sub>3</sub>  
Amplio uso clínico en humanos



Cilansetron  
Antagonista 5-HT<sub>3</sub>  
No aprobado  
(efectos adversos)

**Antieméticos**



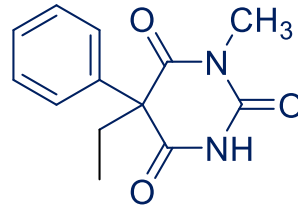


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

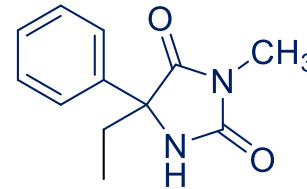
## 1.1. Aproximación Modulativa

### g. Variación del tamaño del anillo

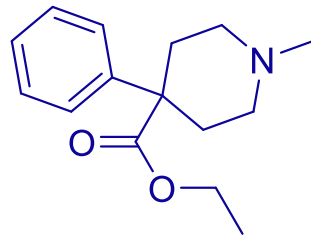
La modificación del tamaño de un anillo es una modificación que **no suele provocar grandes cambios terapéuticos**, por lo que es bastante utilizada para la obtención de **fármacos gemelos**.



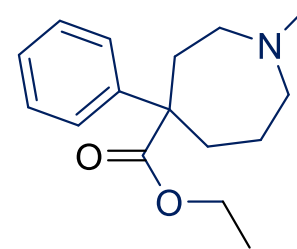
Metilfenobarbital  
(antiepiléptico)



Mefenitoína  
(antiepiléptico)



Petidina (analgésico)



Etoheptazina (analgésico)

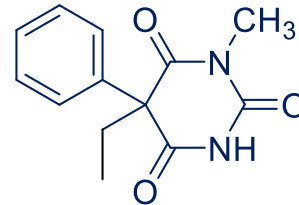


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

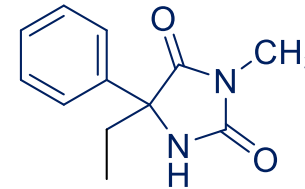
## 1.1. Aproximación Modulativa

### g. Variación del tamaño del anillo

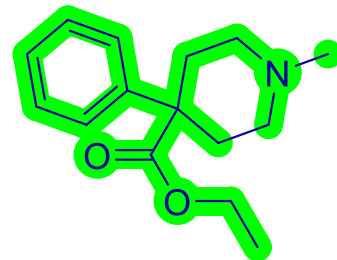
La modificación del tamaño de un anillo es una modificación que **no suele provocar grandes cambios terapéuticos**, por lo que es bastante utilizada para la obtención de fármacos gemelos.



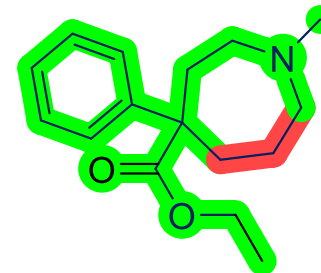
Metilfenobarbital  
(antiepiléptico)



Mefenitoína  
(antiepiléptico)



Petidina (analgésico)



Etoheptazina



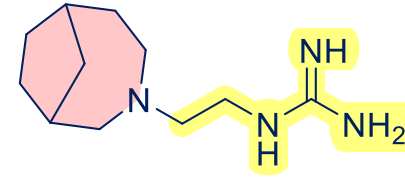
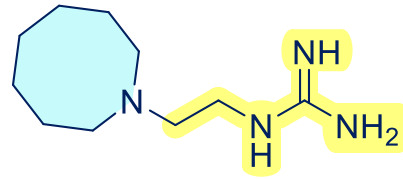
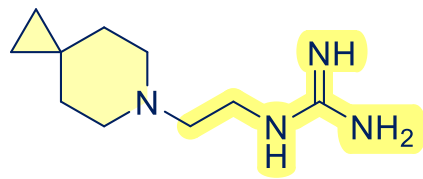
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### h. Reorganización de anillos

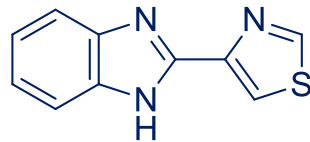
Conduce a modificaciones más originales. Puede darse:

- Transformación de anillos de tamaño medio a grande en sistemas fusionados, espiránicos o con puente, manteniendo la lipofilia del prototipo.

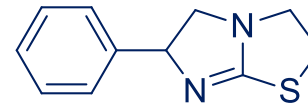


Guanetidina (antihistamínico) 1-(2-(3-azabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)ethyl)guanidine

- Disociación y reorganización de los sistemas fusionados.



Tiabendazol (antihelmíntico)



Tetramisol (antihelmíntico)

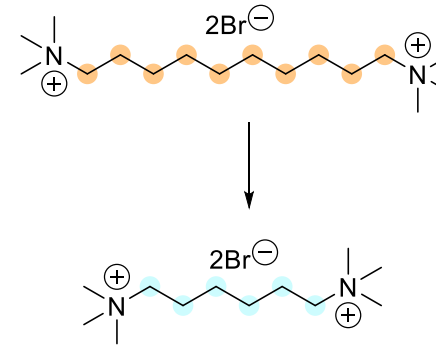
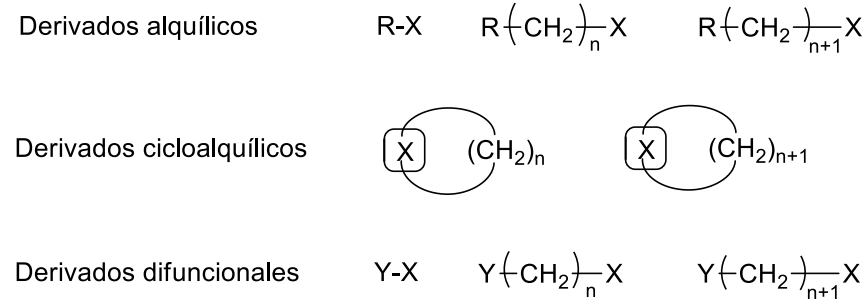


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

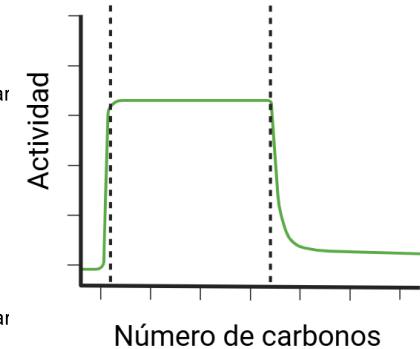
### i. Homología

Se entienden por homólogos aquellas moléculas que difieren entre sí por un grupo metileno, bien por adición o sustracción.



Decametonio  
(relajante muscular)  
10C

Hexametonio  
(bloqueante ganglionar)  
6C



El comportamiento entre las series homólogas y la actividad biológica puede seguir algunos de estos perfiles:

- Actividad del compuesto ligada a la lipofilia o coeficiente de reparto (la lipofilia aumenta al aumentar la longitud de la cadena). Al aumentar el número de metilenos la actividad aumenta hasta un máximo al partir del cual empieza a decrecer.
- Actividad ligada a la distancia entre grupos esenciales para la unión con el receptor. Al aumentar la cadena disminuye la actividad
- Nueva actividad resultado de la homologación.

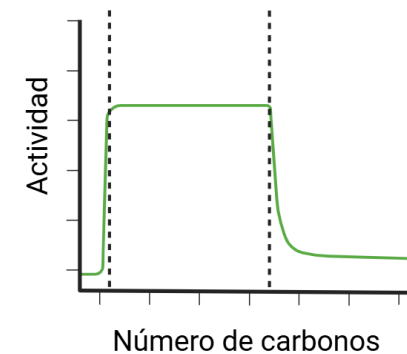
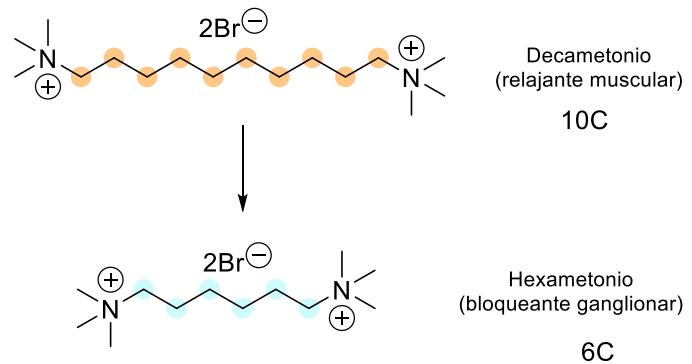


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### i. Homología

Ejemplo: los bloqueantes nicotínicos de cadena de entre 4 y 6 carbonos tienen efecto sobre los receptores ganglionares (hexametonio), sin embargo, si aumentamos la cadena hasta 10 carbonos se convierte en bloqueante de la placa neuromuscular (decametonio). En este caso la distancia entre los dos grupos funcionales es importante para la actividad.



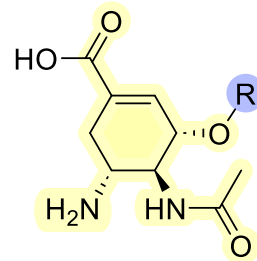


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

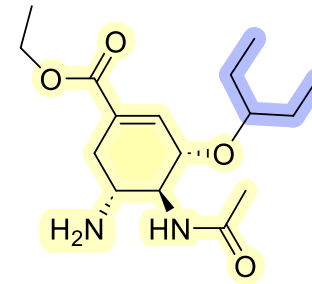
## 1.1. Aproximación Modulativa

### i. Homología

Ejemplo: el Oseltamivir (**Tamiflu**) nace de una aproximación modulativa por homología

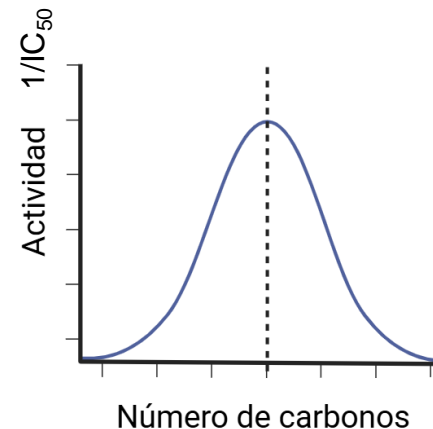


Estructura general



Oseltamivir

R=	IC <sub>50</sub> *
—H	6300
—CH <sub>3</sub>	3700
	2000
	180
	1
	16



**IC<sub>50</sub>** (concentración inhibitoria 50) es una medida de la potencia de una sustancia para inhibir un proceso biológico específico. Es la concentración de un compuesto que se requiere para inhibir el 50% de la actividad biológica de una diana concreta. Esta diana puede ser una enzima, un receptor u otra molécula biológica

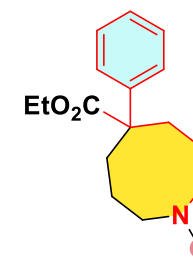
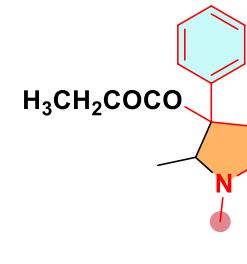
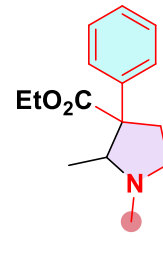
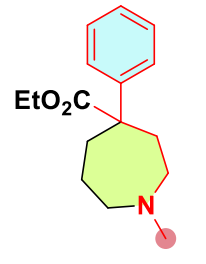
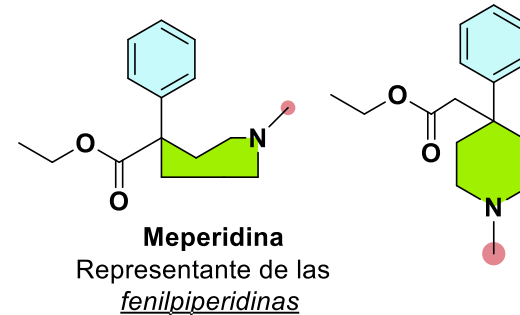
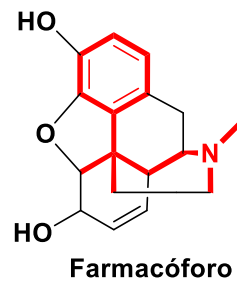
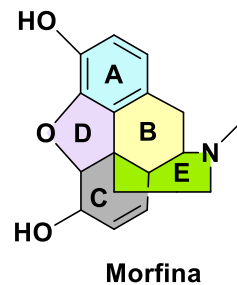


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

### i. Homología

Ejemplo derivados de morfina: El mantenimiento o pérdida de actividad al cambiar número de carbonos va a depender de si se mantiene el grupo farmacóforo.





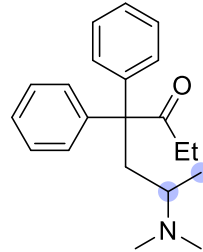
# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

## 1.1. Aproximación Modulativa

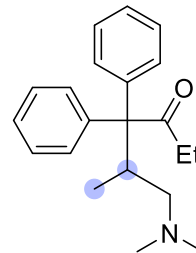
### i. Isomerización

Puede ser isomería del doble enlace (paso de Z a E o viceversa), isómeros de posición o isomerización de grupos funcionales.

Isomería de posición

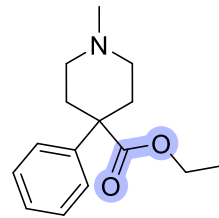


Metadona

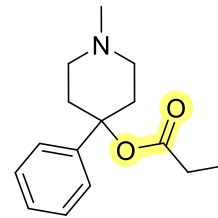


Isometadona

Isomería de función

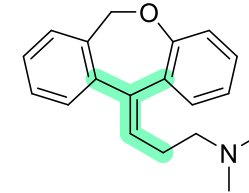


Meperidina  
(analgésico opiáceo)

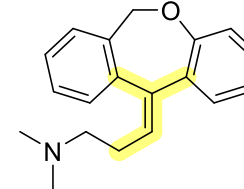


Alfaprodina  
(analgésico opiáceo)

Isomería de doble enlace



Doxepina  
(antidepresivo  
isómero Z)



Doxepina  
(antidepresivo  
isómero E)



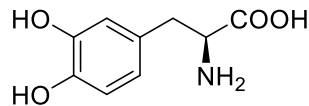


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

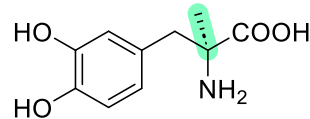
## 1.1. Aproximación Modulativa

### k. Ramificación, alquilación y desalquilación

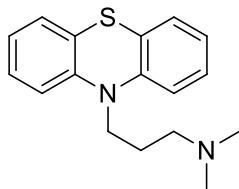
- La alquilación y desalquilación produce cambios en la polaridad y puede alterarse la capacidad de formar enlaces de hidrógeno.
- La ramificación puede afectar a la lipofilia y a la conformación y por tanto modificar la actividad del prototipo.



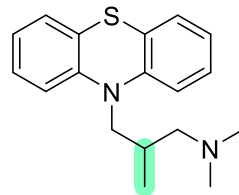
L-dopa  
(antiparkinsoniano)



Alfametildopa  
(antihipertensivo)



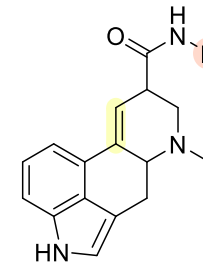
Clorpromazina  
(neuroléptico)



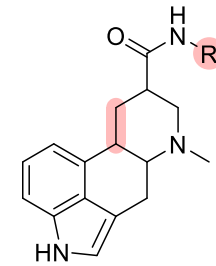
Trimeprazina  
(neuroléptico)

### l. Saturación de dobles enlaces

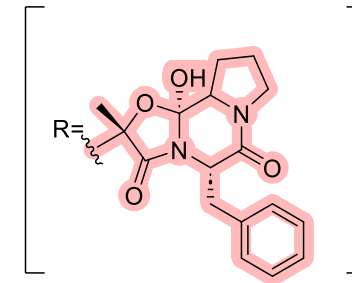
Puede alterar la conformación del prototipo y su capacidad para formar enlaces con la diana.



Ergotamina  
(oxitócico potente)



Dihidroergotamina  
(Tto de migrañas y  
arteriosclerosis cerebral leve)



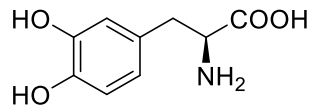


# Tema 4: OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS

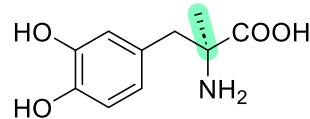
## 1.1. Aproximación Modulativa

### k. Ramificación, alquilación y desalquilación

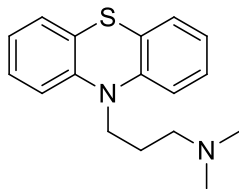
- La alquilación y desalquilación produce cambios en la polaridad y puede alterarse la capacidad de formar enlaces de hidrógeno.
- La ramificación puede afectar a la lipofilia y a la conformación y por tanto modificar la actividad del prototipo.



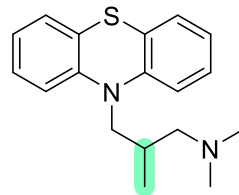
L-dopa  
(antiparkinsoniano)



Alfametildopa  
(antihipertensivo)



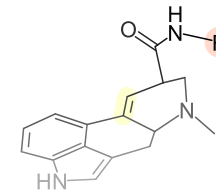
Clorpromazina  
(neuroléptico)



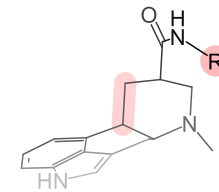
Trimeprazina  
(neuroléptico)

### l. Saturación de dobles enlaces

Puede alterar la conformación del prototipo y su capacidad para formar enlaces con la diana.



Ergotamina  
(oxitócico potente)



Dihidroergotamina  
(Tto de migrañas y  
arteriosclerosis cerebral leve)

