



## TEMA 7.

**Diseño de fármacos cuantitativo:  
parámetros y relaciones cuantitativas  
estructura-actividad (QSAR).**

**QFUNO**





# QSAR & Desarrollo de fármacos

- **Punto de Partida:** Un compuesto 'Cabeza de Serie' (Lead Compound) con actividad farmacológica interesante.
- **Objetivo:** Obtener nuevos compuestos con:
  - Mayor **Potencia** (necesitamos menos cantidad para el mismo efecto).
  - Menor **Toxicidad** (más seguridad).
  - Mejor perfil Farmacocinético (ADME).
- **Estrategia Clásica:** Modificación sistemática de la estructura química (ej. sustituyentes).
- **El Desafío:** Cada cambio, por pequeño que sea, afecta a *todas* las propiedades fisicoquímicas de la molécula
  - **Lipofilia:** Fundamental para el transporte (membranas) y la unión hidrofóbica al receptor. (Analogía: solubilidad, paso por capas lipídicas).
  - **Efectos Electrónicos:** Influyen en el grado de ionización (crucial para transporte y solubilidad), la distribución de carga (interacciones polares con la diana) y la energía del enlace fármaco-receptor. (Analogía: fuerza de atracción/repulsión eléctrica).
  - **Efectos Estéricos:** La forma y el tamaño de la molécula/sustituyente. *Decisivos* para el 'encaje' perfecto en el sitio de unión de la diana molecular. (Analogía: La llave correcta en la cerradura).

**Idea Central:** La **Respuesta Biológica (RB)** de un compuesto (ej.  $\log(1/C)$ , donde C es la concentración efectiva) NO es aleatoria; es una *función directa* de estos parámetros: **RB = f (Propiedades Electrónicas, Propiedades Estéricas, Propiedades Lipofílicas)**.



## Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad (QSAR)

### ¿Qué es QSAR?

- Es la disciplina que busca establecer **modelos matemáticos** que relacionen, de forma **cuantitativa**, la estructura química de un conjunto de compuestos con su actividad biológica.
- Pasamos de la intuición cualitativa (SAR: 'si cambio X por Y, la actividad mejora/empeora') a un modelo predictivo ('si cambio X por Y, la actividad *debería* ser Z').

### Objetivo Principal:

- **Predicción:** Estimar la actividad biológica de compuestos *aún no sintetizados o ensayados*, basándose en los datos de una serie de análogos ya conocidos.
- Esto nos permite diseñar compuestos de forma más racional, eficiente y económica, priorizando la síntesis de aquellos con mayor probabilidad de tener la actividad deseada.

**Origen:** **Pionero Corwin Hansch** (años 60), sentando las bases de la QSAR lineal o 'Hansch Analysis'.

- Propuso el uso de *descriptores numéricos* para parametrizar los efectos de los sustituyentes (parámetro  $\pi$  para lipofilia,  $\sigma$  para efectos electrónicos, E s para estéricos).

**Un ejemplo ChoK:** Las QSAR se usaron para guiar el diseño y la optimización de inhibidores como MN58b y las series de bis-catiónicos, combinando efectos electrónicos y lipofílicos para maximizar la potencia.



## Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad (QSAR)

Tres parámetros fundamentales

1. Parámetros electrónicos.
2. Parámetros estéricos.
3. Parámetros hidrofóbicos.



## Parámetros electrónicos.

### La base (Hammett, 1937):

Postulado: Un sustituyente particular tiene una **influencia constante** en las propiedades fisico-químicas y la reactividad, independientemente de la molécula a la que se une.

Ejemplo original: Derivados bencénicos (meta y para sustituidos).

### Las "Relaciones Lineales de Energía Libre" (LFER):

Hammett demostró una **relación lineal** entre los logaritmos de las constantes de velocidad ( $\log k$ ) o de equilibrio ( $\log K$ ) de **dos series de reacciones análogas** con los mismos sustituyentes.

Esto implica que el *efecto electrónico* del sustituyente es proporcional en ambas series.

### Cuantificando el Efecto:

Definición de la primera "**Constante de Sustituyente**".

### Ejemplo Clásico (Figura):

Eje X:  $\log K$  (o  $-pK_a$ ) de la disociación de Ácidos Benzoicos *sustituidos*.

Eje Y:  $\log K$  (o  $-pK_a$ ) de la disociación de Ácidos Fenilacéticos *sustituidos* (con los *mismos* sustituyentes que en el eje X).

La observación es una **línea recta** (relación lineal) al graficar un set de valores vs. el otro.

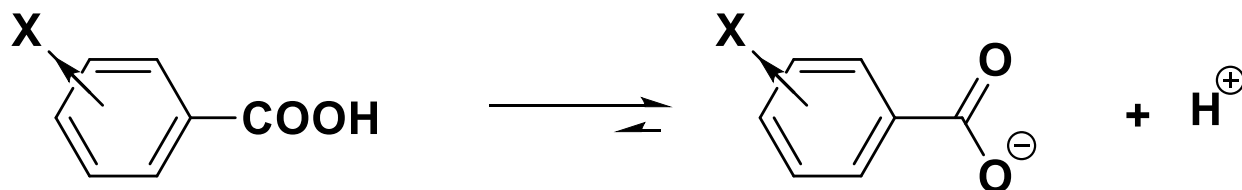
**Importancia:** Permite asignar un **valor numérico** (un descriptor) al efecto electrónico de cada sustituyente, que podemos usar en nuestros modelos QSAR.



# QSAR & Desarrollo de fármacos

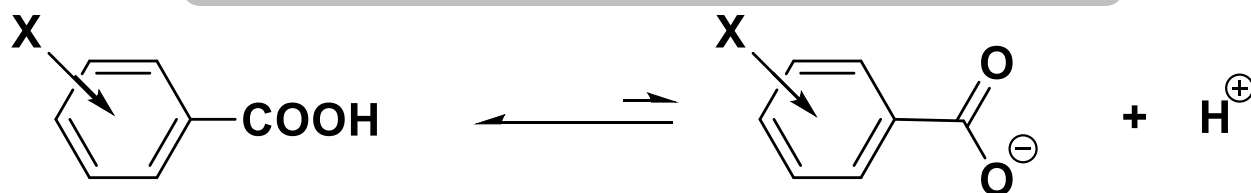
## Parámetros electrónicos.

Position of equilibrium moves to the right



Electron-withdrawing group

Position of equilibrium moves to the left



Electron-donating group

meta (X)	para (Y)	log 1/C obsd.	$\pi$	$\sigma^+$	$E_s^{meta}$
H	H	7.46	0.00	0.00	1.24
H	F	8.16	0.15	-0.07	1.24
H	Cl	8.68	0.70	0.11	1.24
H	Br	8.89	1.02	0.15	1.24
H	I	9.25	1.26	0.14	1.24
H	Me	9.30	0.52	-0.31	1.24
F	H	7.52	0.13	0.35	0.78
Cl	H	8.16	0.76	0.40	0.27
Br	H	8.30	0.94	0.41	0.08
I	H	8.40	1.15	0.36	-0.16
Me	H	8.46	0.51	-0.07	0.00
Cl	F	8.19	0.91	0.33	0.27
Br	F	8.57	1.09	0.34	0.08
Me	F	8.82	0.66	-0.14	0.00
Cl	Cl	8.89	1.46	0.51	0.27
Br	Cl	8.92	1.64	0.52	0.08
Me	Cl	8.96	1.21	0.04	0.00
Cl	Br	9.00	1.78	0.55	0.27
Br	Br	9.35	1.96	0.56	0.08
Me	Br	9.22	1.53	0.08	0.00
Me	Me	9.30	1.03	-0.38	0.00
Br	Me	9.52	1.46	0.10	0.08

$$\sigma_x = \log K_X/K_H \quad \left\{ \begin{array}{l} \sigma_x > 0 \text{ para grupos electrón atrayentes (-COOH, -COOR, CHO, NO}_2\text{, sulfo...)} \\ \sigma_x = 0 \text{ for H} \\ \sigma_x < 0 \text{ para grupos electrón donantes (-OH, -SH, -NH}_2\text{, -NHR, -NRR, -OR, -R)} \end{array} \right.$$



# QSAR & Desarrollo de fármacos

## Parámetros electrónicos.

En la **Tabla**, se recogen algunos valores de  $\sigma$  para los sustituyentes más comunes.

Aunque se han calculado y utilizado principalmente para derivados bencénicos, hay buenas correlaciones con sistemas heteroatómicos. Y así se ha visto, **que cuanto mayor o más positivo es el valor de  $\sigma$ , mayor es su carácter aceptor** y a la inversa. Así vemos que un grupo  $\text{NO}_2$ , tiene para  $\sigma_p$  valor positivo. En cambio los valores de  $\sigma$  para los **grupos dadores** son **negativos**.

	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{NHCH}_3$
$\sigma_m$	-0.16	-0.15	-0.30
$\sigma_p$	-0.66	-0.83	-0.84



# QSAR & Desarrollo de fármacos

## Parámetros estéricos

**Concepto Clave:** Las características **estéricas** (volumen, forma) de un fármaco son fundamentales para su **unión específica** y eficiente con la diana molecular (receptor, enzima, etc.). Un buen "encaje" es esencial para la respuesta biológica.

**El Parámetro Estérico de Taft (**Es**):**

Es el descriptor más clásico para cuantificar el **impedimento estérico** de un sustituyente.

**Origen Experimental:** Derivado del estudio de la **velocidad de hidrólisis ácido-catalizada** de **ésteres alifáticos** (R-COOEt) con diversos sustituyentes R.

**Base de la Medición:**

En esta reacción (ácido-catalizada), se asume que los efectos electrónicos y de solvatación son mínimos, dejando que la velocidad de reacción esté dominada principalmente por el **impedimento estérico** del grupo R al ataque del reactivo.

**Generalización para QSAR Biológico:**

Esta idea se traslada a la actividad biológica (RB), modelando su dependencia con los efectos estéricos del sustituyente X:  $\log RB = \dots + \delta * Es + \dots$  (sumando los términos para lipofilia y efectos electrónicos).

**Definiciones:**

**Es:** Descriptor químico numérico que cuantifica el **efecto estérico primario** del sustituyente X (su "volumen efectivo" o impedimento).

**δ (delta):** Un coeficiente en la ecuación QSAR que indica la **sensibilidad** de la respuesta biológica (la interacción fármaco-diana) a los cambios en el efecto estérico de los sustituyentes. **Un δ grande significa que el tamaño o la forma del sustituyente es muy importante para la actividad en ese sistema particular.**

**Importancia:** Asigna un **valor numérico** a la contribución de la "forma" de cada parte de la molécula a su interacción con la diana.





## Parámetros estéricos

Se toma  $\delta = 1$ , para la reacción de hidrólisis ácida de ésteres alifáticos y  $ES = 0$ , cuando  $X = H$ , es decir cuando el grupo unido a la función éster es un metilo. Para obtener el valor para el hidrógeno en esta escala, se ha considerado la hidrólisis del formiato que es de 1.24. Unger y Hansch han restado dicho valor de los establecidos por Taft para referir también la escala ES al hidrógeno, tal como aparece en la tabla ya vista, en la que se incluyen los más importantes.

Si se quieren estudiar simultáneamente los efectos eléctricos y estéricos, se puede utilizar la ecuación (10).

$$\log K_x / K_0 = \rho\sigma + \delta Es \quad (10)$$

**Es** es negativo si el sustituyente es mayor que el hidrógeno.



## Parámetros hidrofóbicos

**Importancia Crucial:** La **lipofilia** de un fármaco es vital para:

**Transporte:** Atraviesa membranas biológicas (absorción, distribución, acceso a la diana intracelular como ChoK).

**Unión a la Diana:** Muchos sitios de unión en proteínas tienen regiones hidrofóbicas donde el fármaco interactúa (interacciones hidrofóbicas).

**El Gran Avance (Hansch y Fujita):**

Descubrimiento: La contribución de un **sustituyente** particular al **logaritmo del coeficiente de partición** entre un medio lipófilo (aceite/octanol) y agua es un **valor constante y aditivo**.

Esto permitió cuantificar la lipofilia a nivel de *fragmento* o *sustituyente*.

**El Parámetro Hidrofóbico  $\pi$  ( $\pi$ ):**

Definición: La **constante de sustituyente  $\pi_X$**  para los efectos hidrofóbicos.





## Parámetros hidrofóbicos

### Interpretación de $\pi_X$ :

$\pi_X > 0$ : El sustituyente X es más **lipófilo** que el hidrógeno.

$\pi_X < 0$ : El sustituyente X es **menos lipófilo** (más hidrófilo) que el hidrógeno.

$\pi_X = 0$ : Para el hidrógeno (H).

### Link a Interacciones:

Valores más **positivos** de  $\pi$  favorecen las interacciones con **regiones hidrofóbicas** del sitio activo.

Valores más **negativos** de  $\pi$  indican que el sustituyente es más hidrófilo y tenderá menos a las interacciones hidrofóbicas, pudiendo influir en la solubilidad acuosa o favorecer interacciones polares.

**Importancia:** Permite asignar un **valor numérico** a la contribución de cada parte de la molécula a su lipofilia global, clave para PK y PD.



## Parámetros hidrofóbicos

### **Coeficiente de Partición (P) COMPUESTO:**

Definición: Razón de concentraciones de un compuesto neutro entre dos fases inmiscibles en equilibrio.

$$P = C(\text{Fase Lipófila}) / C(\text{Fase Acuosa})$$

Sistema estándar: **Octanol (fase lipófila) / Agua (fase acuosa)**. El octanol simula el entorno lipídico de las membranas.

### **El Valor Usado en QSAR: log P**

Trabajamos con el logaritmo base 10 de P (log P) para manejar mejor el rango de valores.

log P > 0: Compuesto más lipófilo (prefiere octanol).

log P < 0: Compuesto más hidrófilo (prefiere agua).

### **Determinación Experimental: El Método 'Shake-Flask'**

El método clásico y 'Gold Standard'.

Procedimiento: Agitar la molécula disuelta en un sistema bifásico (octanol/agua o tampón) hasta alcanzar el equilibrio (puede llevar días).

Análisis: Cuantificar la concentración del compuesto en cada fase. Calcular P y luego log P.

### **El Parámetro de Sustituyente $\pi$ ( $\pi_i$ ): La Aditividad de la Lipofilia**

### **Disponibilidad de Datos:**

Existen extensas bases de datos de valores de log P experimentales y valores de  $\pi$  para multitud de sustituyentes.

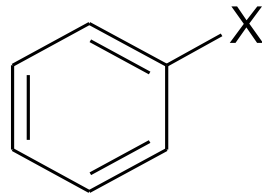
También métodos computacionales para calcular log P (clogP) basados en estas propiedades aditivas.



# QSAR & Desarrollo de fármacos

## Parámetros hidrofóbicos

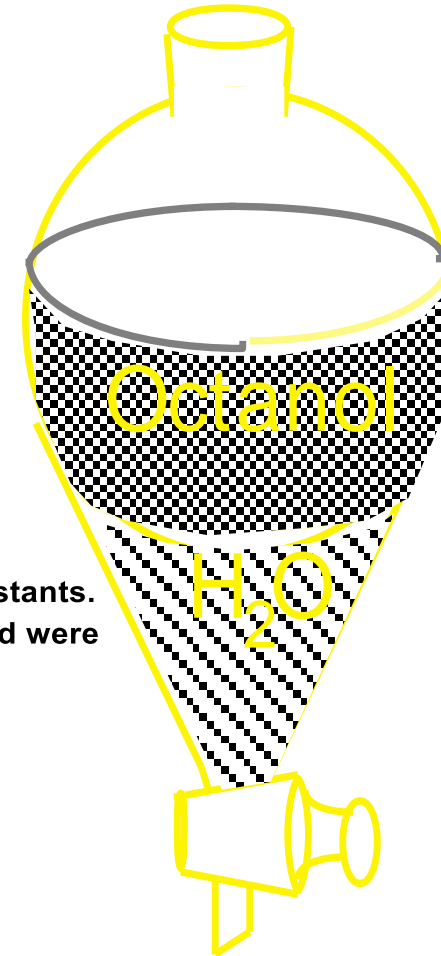
### HYDROPHOBIC PARAMETERS



$$P = \frac{[D]_{n\text{-octanol}}}{[D]_{\text{water}}}$$

$$\log P_{\text{octanol/water}}$$

(Hansch, 1964)

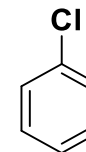


Lipophilic substituent constants are also known as hydrophobic substituent constants. They represent the contribution that a group makes to the partition coefficient and were defined as:

$$p = \log P_X - \log P_H$$

For example, the value of  $p$  for the chloro group is

$$p_{\text{Cl}} = \log P_{(\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl})} - \log P_{(\text{C}_6\text{H}_6)} = 2.84 - 2.13 = 0.71$$



A positive  $p$  value indicates that a substituent has a higher lipophilicity than hydrogen



# QSAR & Desarrollo de fármacos

Sigma ( $\sigma$ )			Efectos Electrónicos (Hammett)
	> 0 (+)	Grupos <b>atractores de electrones</b> (EWG)	-NO <sub>2</sub> , -CN, -COOH, -CHO, -SO <sub>2</sub> R, -CF <sub>3</sub> , Halógenos (F, Cl, Br, I)
	= 0	Referencia: Hidrógeno	-H
	< 0 (-)	Grupos <b>dadores de electrones</b> (EDG)	-OH, -OR, -NH <sub>2</sub> , -NR <sub>2</sub> , -Alquilo (-CH <sub>3</sub> , -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), -Fenilo (-Ph a veces)
Es (Taft)			Efectos Estéricos
	< 0 (-)	Sustituyentes <b>más voluminosos</b> que el hidrógeno (mayor impedimento)	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (t-Butilo), -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (Isopropilo), -I, -Fenilo (-Ph)
	= 0	Referencia: Hidrógeno	-H
	> 0 (+)	Sustituyentes <b>menos voluminosos</b> que la referencia (menor impedimento)	-F (comparado con grupos más grandes). Generalmente, H se toma como 0.
Pi ( $\pi$ )			Lipofilia del Sustituyente (Hansch-Fujita)
	> 0 (+)	Sustituyente <b>más lipófilo</b> que el hidrógeno	-CH <sub>3</sub> , -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , -Cl, -Br, -I, -CF <sub>3</sub> , -Fenilo (-Ph)
	= 0	Referencia: Hidrógeno	-H
	< 0 (-)	Sustituyente <b>menos lipófilo (más hidrófilo)</b> que el hidrógeno	-OH, -NH <sub>2</sub> , -COOH, -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , -CN
log P			Lipofilia de la Molécula Completa (Coeficiente de Partición Octanol/Agua)
	> 0 (+)	Molécula predominantemente <b>lipófila</b> (prefiere fase octanólica)	Benceno (log P $\approx$ 2.13), Ibuprofeno, Diazepam, Octanol
	$\approx$ 0	Molécula con afinidad similar por octanol y agua (punto de equilibrio)	Difícil dar ejemplos simples, es un punto de transición.
	< 0 (-)	Molécula predominantemente <b>hidrófila</b> (prefiere fase acuosa)	Glucosa, Glicerol, Ácido acético, Atenolol





# QSAR and Drug Design

## HANSCH APPROACH

**Definición:** La Aproximación de Hansch es un método QSAR que **cuantifica la relación entre la actividad biológica y la estructura molecular** modelando la actividad como una **combinación lineal de parámetros fisicoquímicos** (electrónicos, estéricos e hidrofóbicos) de los sustituyentes.

$$BA = f(\text{Chemical Structure})$$



$$BA = f(\text{electronic parameters}) + f'(\text{hydrophobic ones}) + f''(\text{steric ones})$$

The complete biological process can be fitted into equations of the form

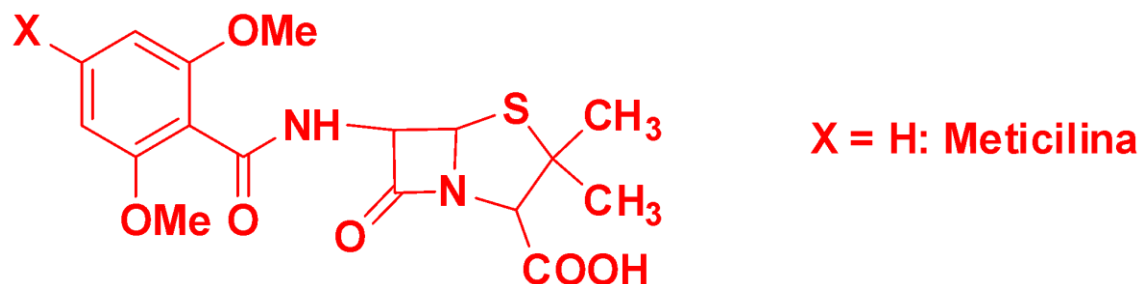
$$\log BA = k_1\sigma - k_2(\log P)^2 + k_3\log P + k_4E_s + k_5$$

The first term on the right hand side represents the electronic, the second and third one the hydrophobic ones and the fourth one the steric factors governing the attachment to the receptor site. Hydrophobic effects may also contribute to receptor binding as well as to transport



# EJEMPLO

Es posible establecer una correlación entre la actividad bacteriostática de penicilinas relacionadas con la meticilina y los valores de  $\pi$  y  $\sigma$  para los sustituyentes X en el núcleo aromático.



La ecuación obtenida para la actividad bacteriostática es:

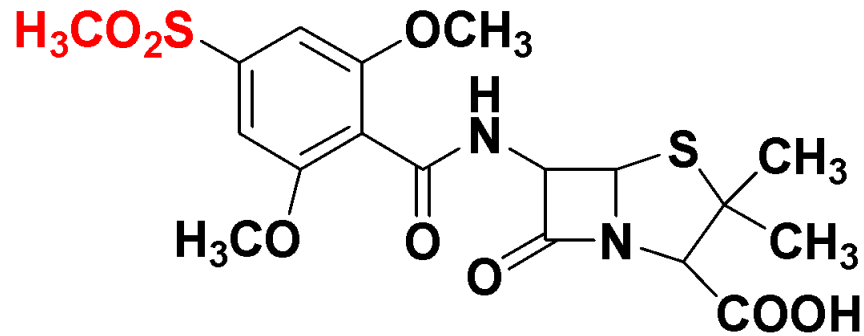
$$\log(1/C) = -0,245 \pi + 1,720 \sigma + 1,776 \quad (n = 10, r = 0,929)$$

El valor negativo del coeficiente de  $\pi$  indica que la actividad está favorecida por sustituyentes hidrofílicos ( $\pi < 0$ ); puesto que  $\sigma$  tiene coeficiente positivo, los sustituyentes atrayentes de electrones favorecen la potencia. Así pues, un grupo a la vez polar y atrayente de electrones dará lugar a un compuesto de actividad óptima, mientras que un dador de  $e^-$  originará un derivado de la meticilina débil





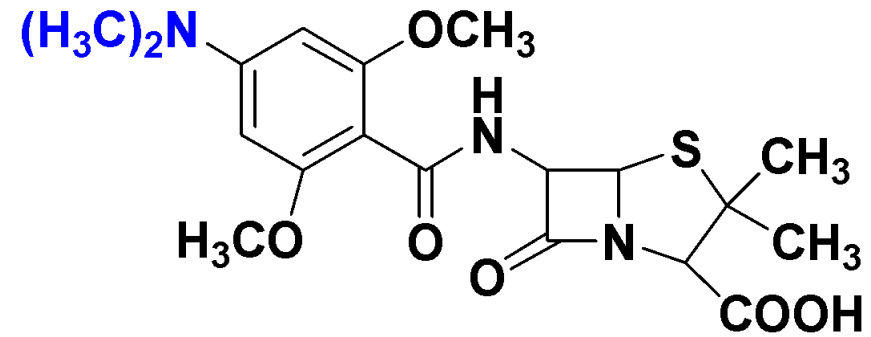
# EJEMPLO



*p*-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> es polar ( $\pi = -1,63$ ) y atrayente de electrones ( $\sigma_p = +0,72$ )

$$AB = \log (1/C) = 3,41$$

$$C = 3,89 \times 10^{-4} \text{ M}$$



*p*-Me<sub>2</sub>N es ligeramente lipófilo ( $\pi = +0,18$ ) y dador de electrones ( $\sigma_p = -0,83$ )

$$AB = \log (1/C) = 0,31$$

$$C = 4,90 \times 10^{-1} \text{ M}$$

Estas predicciones aproximadas deberán verificarse por síntesis y ensayo de los compuestos más interesantes