



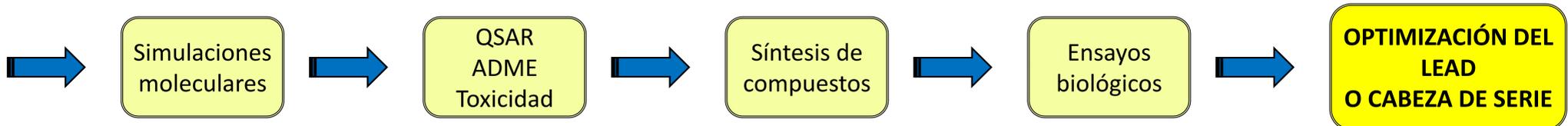
DISEÑO DE FÁRMACOS BASADO EN LA ESTRUCTURA

TRABAJO DE FIN DE GRADO
SARA FONSECA GARCÍA

1. INTRODUCCIÓN



ESTRUCTURA 3D DE LA DIANA	VIRTUAL SCREENING	SÍNTESIS DE NOVO	DOCKING Y SCORING	POSIBLES HITS
Obtención por: <ul style="list-style-type: none"> – Cristalografía de rayos-x – Resonancia Magnética Nuclear (RMN) 	Búsqueda de compuestos con unos requisitos básicos para la interacción con la diana. <ul style="list-style-type: none"> – Métodos directos: en función de la diana. – Métodos indirectos: en función del ligando. 	Construcción de una molécula a partir de pequeños fragmentos: <ul style="list-style-type: none"> – Diseño en función de la proteína. – Diseño en función del ligando. Unión de los fragmentos: <ul style="list-style-type: none"> – Linking: adición al centro activo + unión mediante linkers. – Growing: adición de un fragmento + ampliación por complementariedad con la diana. 	Docking: Predicción de la conformación y orientación del ligando dentro de la estructura de la diana. Elaboración de algoritmos para predecir la actividad biológica. Scoring: funciones de puntuación para organizar las conformaciones en función de la afinidad por la diana.	Hits: moléculas que tienen afinidad por la diana.



2. OBJETIVOS

1. Pequeña revisión bibliográfica acerca de la síntesis de fármacos basada en la estructura.
2. Búsqueda de dos ejemplos para poner de manifiesto el método directo y el indirecto.

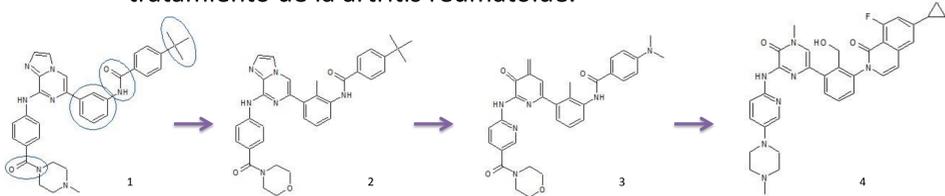
3. METODOLOGÍA

Búsqueda de artículos bibliográficos en bases informatizadas (PubMed, ScienceDirect, BUCea y Google Académico), así como consulta de libros de química farmacéutica y farmacología.

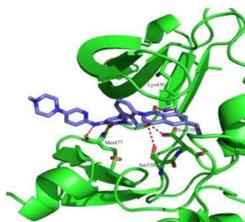
4. RESULTADOS

A. Método directo: diseño en función de la estructura de la proteína.

→ **RN486:** inhibidor de la proteína kinasa de Bruton (BTK) en el tratamiento de la artritis reumatoide.



1. Inhibidor a partir del cual se realizó el diseño. Se resaltan los principales grupos responsables de la interacción con la diana.
2. La adición del metilo aumenta la potencia, pero la molécula tiene una alta lipofilia y elevado peso molecular.
3. Diversos cambios para aumentar la solubilidad. Estudio del compuesto 3 para buscar nuevas interacciones con la diana.
4. Formación de un biciclo para evitar que durante el metabolismo se produzca una anilina, adición de N-metilpiperazina para aumentar la solubilidad y del átomo de flúor para aumentar las interacciones. Resultado: RN486.



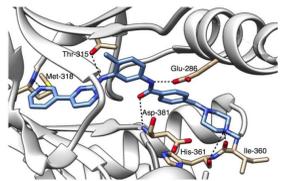
Interacción de RN486 con BTK.

B. Método indirecto: diseño en función de la estructura del ligando.

→ **Imatinib:** inhibidor de la proteína BCR-ABL en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.



1. Derivado 2-fenilaminopirimidina con actividad inhibitoria de la proteína kinasa C (PKC) a partir del cual se realizó el diseño.
2. Resto amida para conferir actividad inhibitoria de tirosinas kinasas.
3. El grupo metilo elimina la actividad inhibitoria frente a PKC.
4. Adición de N-metilpiperazina para aumentar la solubilidad. Resultado: imatinib.



Interacción de imatinib con BCR-ABL.

5. CONCLUSIONES

1. Posibilidad de diseñar fármacos con mayor afinidad y especificidad y menores efectos adversos gracias a los avances en el conocimiento de las dianas terapéuticas y de las interacciones entre los ligandos y las proteínas.
2. Aspectos aún por mejorar: no se tienen en cuenta las moléculas de agua en las interacciones ni las conformaciones de la diana, diseño de moléculas difíciles de sintetizar...

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kalyanamoorthy, S.; Chen, Y. P. Structure-based drug design to augment hit discovery. *Drug Discov Today* **2011**; 16(17–18): 831-839.
2. Lou, Y.; Han, X.; Kuglstatter, A.; Kondru, R. K.; Sweeney, Z. K.; Soth, M.; McIntosh, J.; Litman, R.; Suh, J.; Kocer, B.; Davis, D.; Park, J.; Frauchiger, S.; Dewdney, N.; Zecic, H.; Taygerly, J. P.; Sarma, K.; Hong, J.; Hill, R. J.; Gabriel, T.; Goldstein, D. M.; Owens, T. D. Structure-based drug design of RN486, a potent and selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Med. Chem.* **2015**; 58: 512-516
3. Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. Gleevec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**; 1: 493-502