

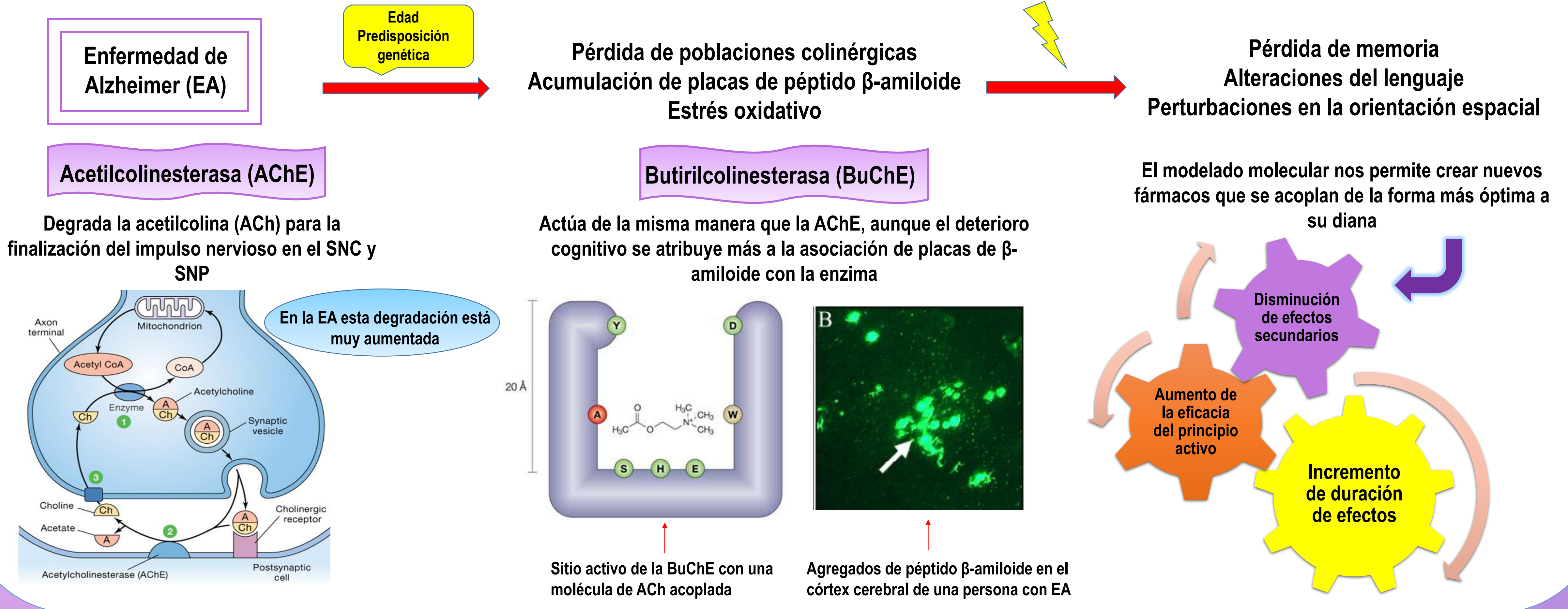
# EL MODELADO MOLECULAR COMO HERRAMIENTA EN EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON PROTEÍNAS



Claudia Hernández Robledo

Trabajo fin de grado. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES



## OBJETIVOS

Revisión bibliográfica de artículos publicados en diversas plataformas científicas sobre el diseño de nuevos fármacos inhibidores de la colinesterasas que tengan como objetivo una mejora en las características de los ya existentes para una mayor efectividad o eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## MATERIAL Y MÉTODOS



Criterios principales de búsqueda: *molecular modeling* AND *acetylcholinesterase* AND/OR *butyrylcholinesterase* AND *Alzheimer's disease*.

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

### DERIVADOS DE FENOTIAZINA

- Inhibidores reversibles
- Dímeros quirales obtenidos a partir de la molécula de tacrina
- Bloquean la unión del sustrato al sitio activo, incorporándose al anillo tricíclico de la fenotiazina mediante enlaces π-π

Compound	X	AChE <sup>a</sup> / nM	GlideScore <sup>b</sup>
(R,R)-3a	H	11.21 ± 3.41	-14.554
(S,S)-3a	H	7.64 ± 0.45	-14.994
(R,R)-3b	Cl	4.73 ± 0.67	-14.549
(S,S)-3b	Cl	16.08 ± 1.85	-14.467
(R)-3c-7	H	76.23 ± 15.16	-14.291
(S)-3c-6	H	13.73 ± 1.12	-14.521
(R)-3d	Cl	2.80 ± 0.92	-14.526
(S)-3d	Cl	9.97 ± 1.01	-14.817
Bis(7)-tacrine	-	5.33 ± 0.48	-15.333

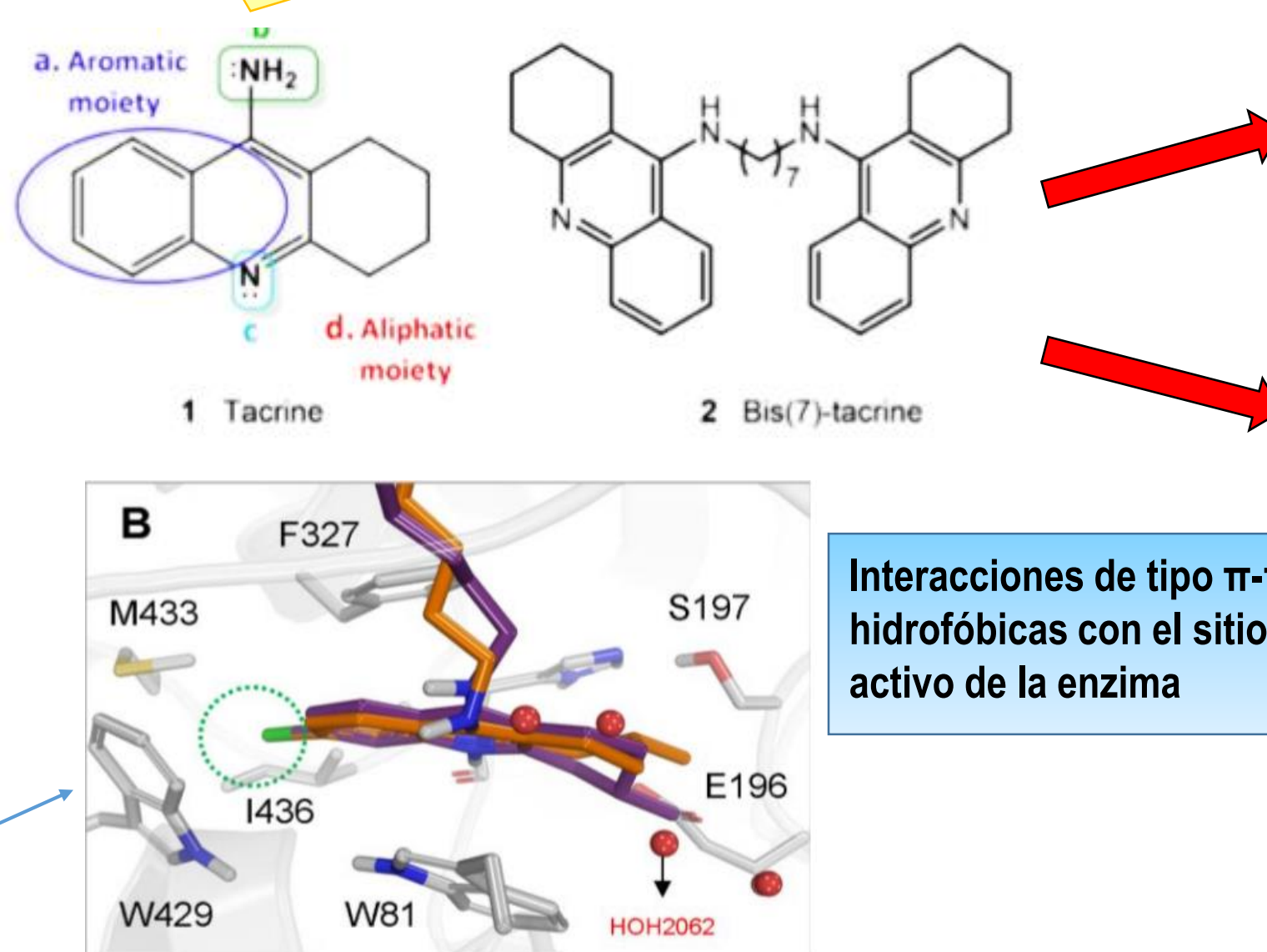
<sup>a</sup>±95% confidence limits; <sup>b</sup>predicted binding affinities g

Mayor afinidad por AChE

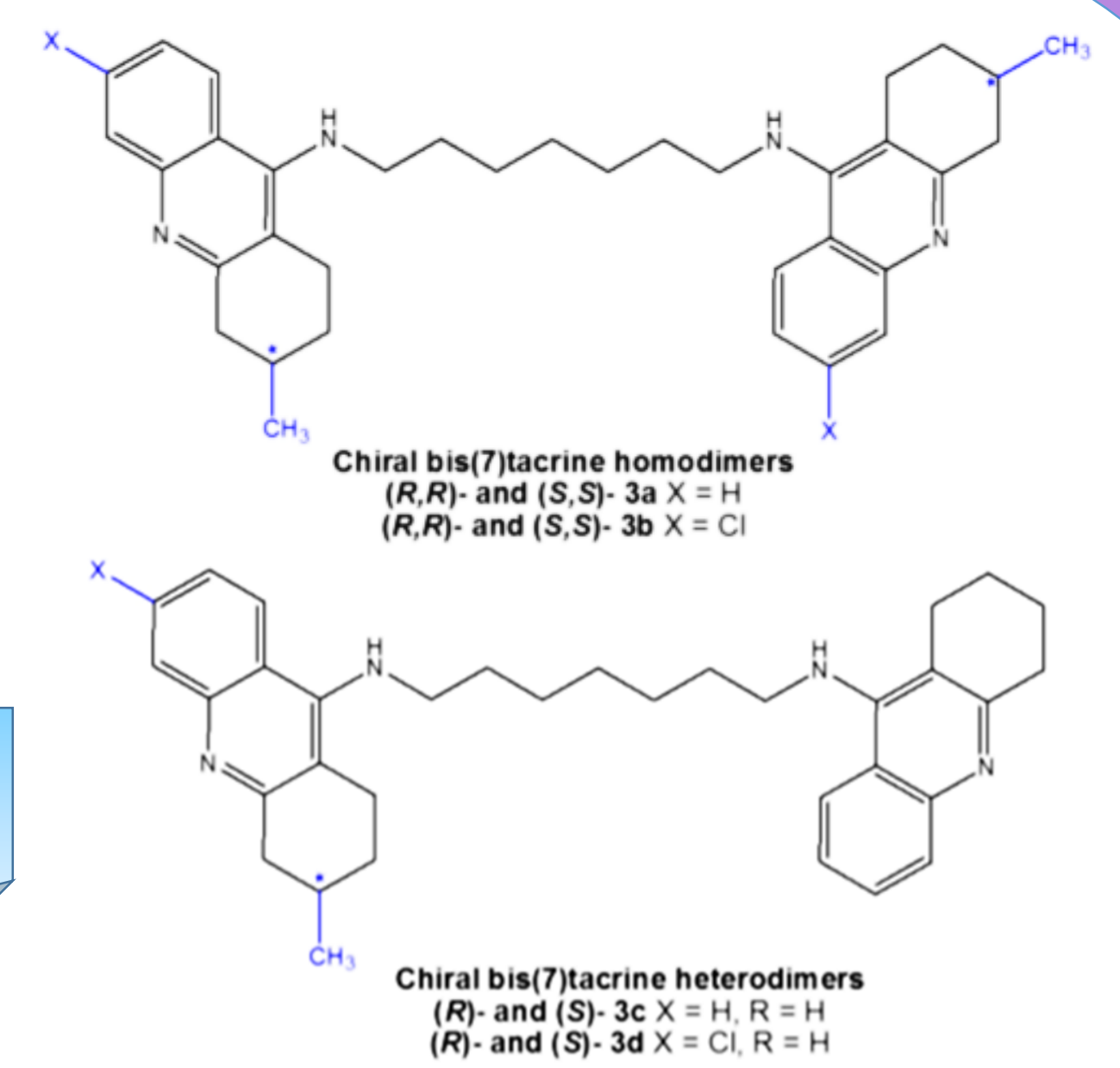
- Isómeros (R) con átomo de Cl en la fracción de tacrina
- Isómeros (S) sin átomo de Cl

Inhibidor (R)-3d interactuando con un modelo de AChE

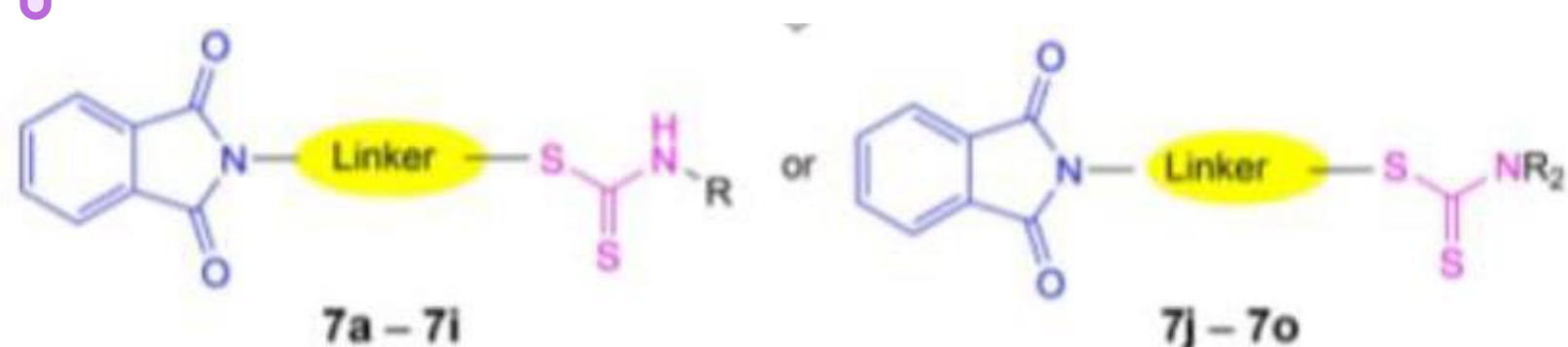
Primer fármaco aprobado para la EA



Interacciones de tipo π-π e hidrofóbicas con el sitio activo de la enzima



### DERIVADOS DE FTALIMIDA Y DITIOCARBAMATOS



Inhibidor más potente: 2,5 veces más activo que rivastigmina

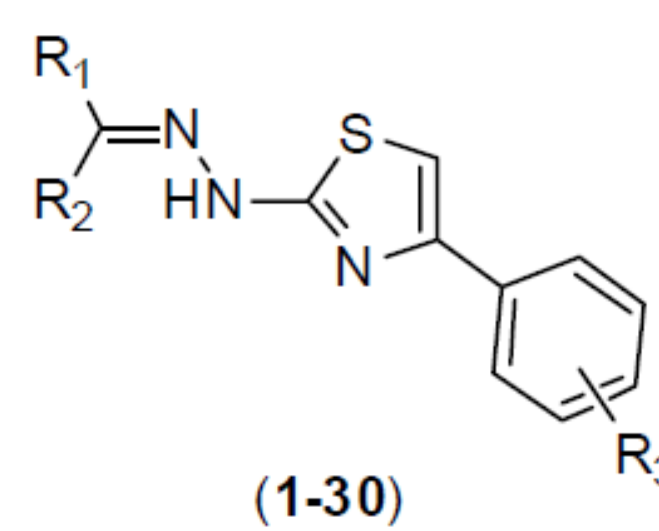
IC<sub>50</sub>=4.6±0.18 μM vs IC<sub>50</sub>=11.07±0.01 μM.

n	R
7a	1 cHex
7b	2 cHex
7c	3 cHex
7d	1 Ph
7e	2 Ph
7f	3 Ph
7g	1 [piperidine ring]
7h	2 [piperidine ring]
7i	3 [piperidine ring]

Longitud del linker / Actividad inhibitoria AChE

Mejor penetración de la BHE respecto a sus referentes donepezilo y rivastigmina

### DERIVADOS DE TIAZOL



Síntesis de 30 análogos

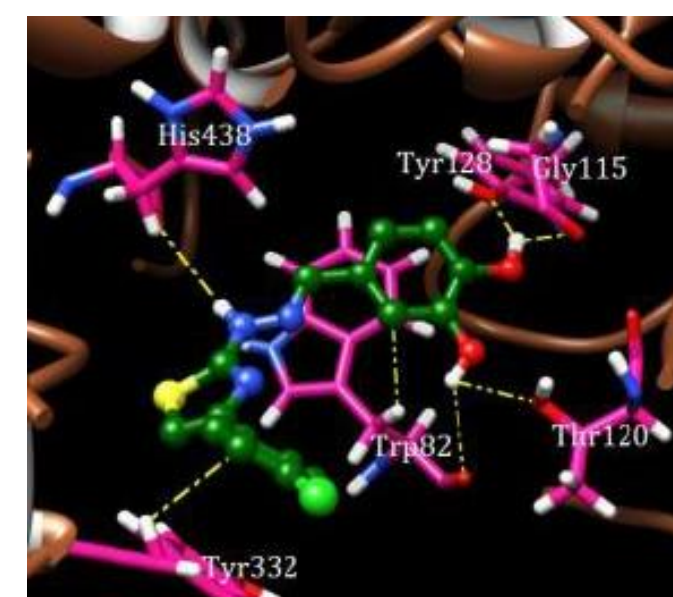
Actividad inhibitoria entre 21.3±0.08 y 452.1±0.27 μM

Compuesto más potente: 2 grupos -OH en el anillo de fenilo

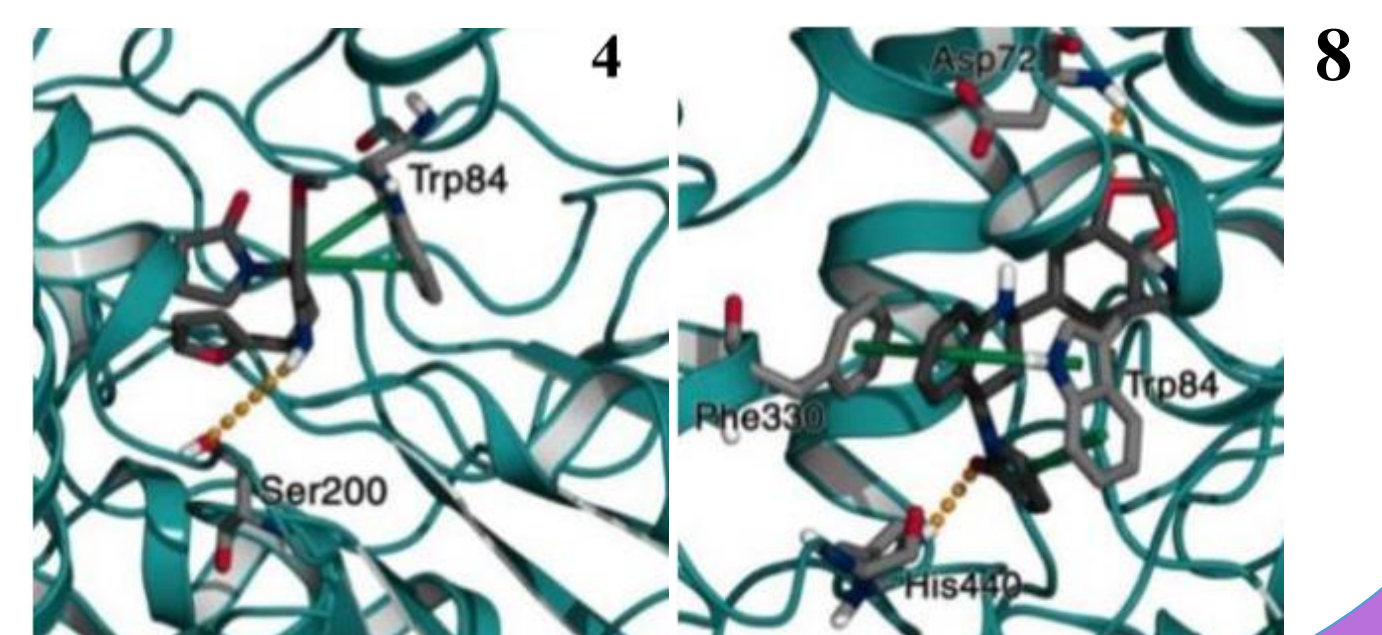
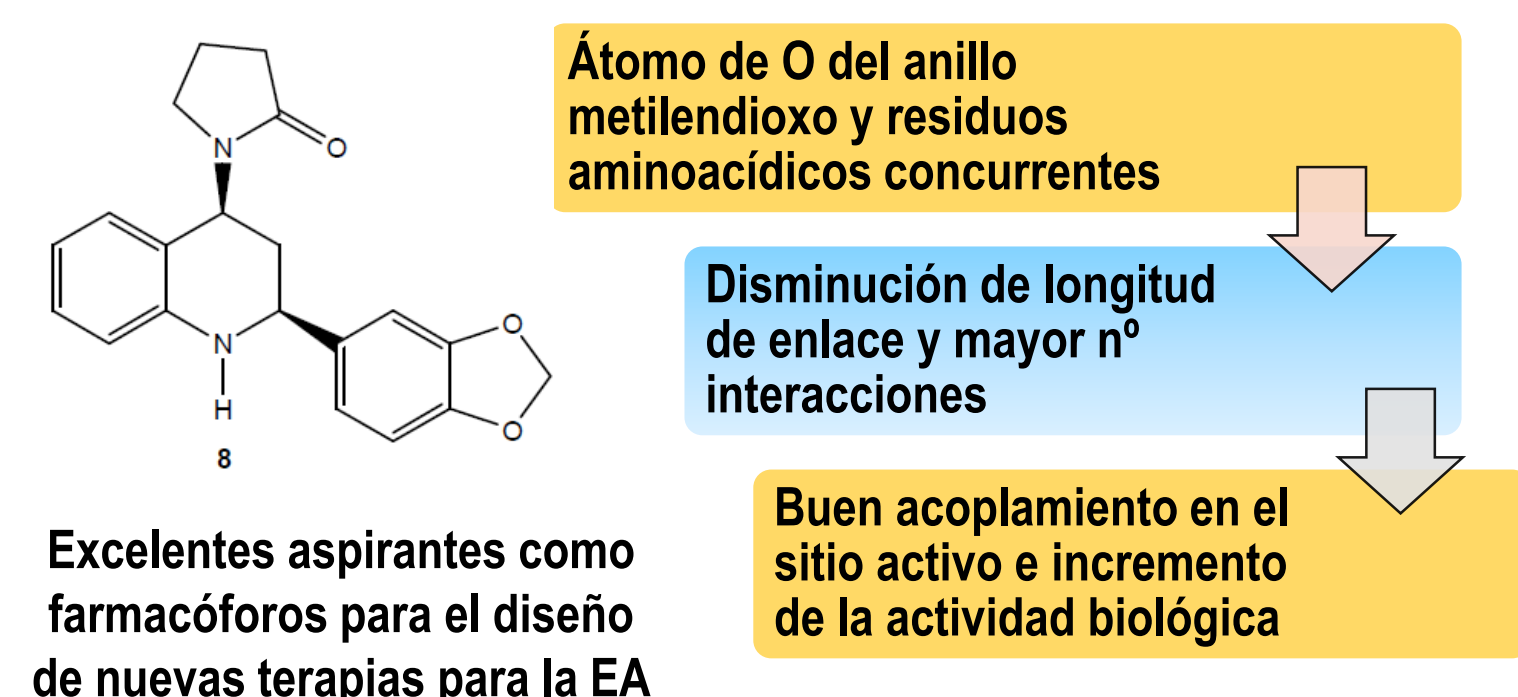
Un grupo aceptor en un anillo y uno donador en otro aumenta la potencia inhibitoria, así como la presencia de grupos -OH

Interacciones más importantes con la enzima

Residuos de Tyr del sitio activo mediante puentes de H y apilamientos π-π



### DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINAS



## BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez-Montero, J. M. (2016). Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, ISSN-e 1697-4271, N°2
- Lopes, João P. B., Costa, Jessie S. da, Ceschi, Marco A., Gonçalves, Carlos A. S., Konrath, Eduardo L., Karl, Ana L. M., Guedes, Isabella A., & Dardenne, Laurent E.. (2017). Chiral Bistacrine Analogues: Synthesis, Cholinesterase Inhibitory Activity and a Molecular Modeling Approach. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 28(11), 2218-2228
- Asadi M. (2019). Design, Synthesis, Molecular Docking, and Cholinesterase Inhibitory Potential of Phthalimide-Dithiocarbamate Hybrids as New Agents for Treatment of Alzheimer's Disease. Tehran University of Medical Sciences, 1417653761 Tehran, Iran. DOI: 10.1002/cbdv.201900370
- M. Gutiérrez, F. Valdés, B. Arévalo, G. Vallejos (2015). Synthesis, molecular docking and design of Tetrahydroquinolines as acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, 7(3):351-358



Bibliografía completa