

Farmacología y Farmacoterapia I

Grado en Farmacia - UAH

Tema 8 (curso 2021-2022)

Relaciones estructura-actividad cualitativas (SAR) y cuantitativas (QSAR)

One of the features of this subject which hitherto has been regarded as mysterious, is that in a homologous series of drugs some members may not only fail to produce the action typical of the series but may even antagonize the action of other members.

— Alfred Joseph Clark (1885–1941)

Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)



QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS (QSAR)

RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

- Expresiones que intentan relacionar matemáticamente las **actividades biológicas** (o alguna otra propiedad, como se hace en QSAR) de una serie de moléculas con alguna de sus **características químicas** y/o geométricas.
- Idealmente, la relación obtenida debería poder extenderse a otras moléculas que no formaron parte en la derivación del modelo QSAR: **prospectivo vs. retrospectivo**.

RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

- ¿Se puede **predecir la actividad biológica** (o alguna otra propiedad, como se hace en *QSPR*) de una molécula simplemente sobre la base del conocimiento de su **estructura química**?
- En otras palabras, si cambiamos sistemáticamente una parte de la estructura, ¿obtendremos un **cambio sistemático del efecto** sobre el sistema bioquímico / biológico ensayado?

Algunas referencias significativas sobre QSAR

"A QSAR Investigation of Dihydrofolate Reductase Inhibition by Baker Triazines Based Upon Molecular Shape Analysis"

A. J. Hopfinger

J. Am. Chem. Soc. 120, 7196 (1980)

"Molecular Graphics and QSAR in the Study of Enzyme-Ligand Interactions. On the Definition of Bioreceptors"

C. Hansch & T. E. Klein

Acc. Chem. Res. 19, 392 (1986)

"Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins"

R. D. Cramer, III, D. E. Patterson & J. D. Bunce

J. Am. Chem. Soc. 110, 5959 (1988)

"Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity"

Klebe G, Abraham U, Mietzner T.

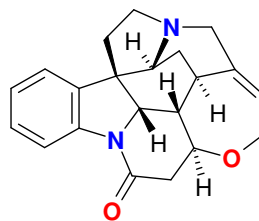
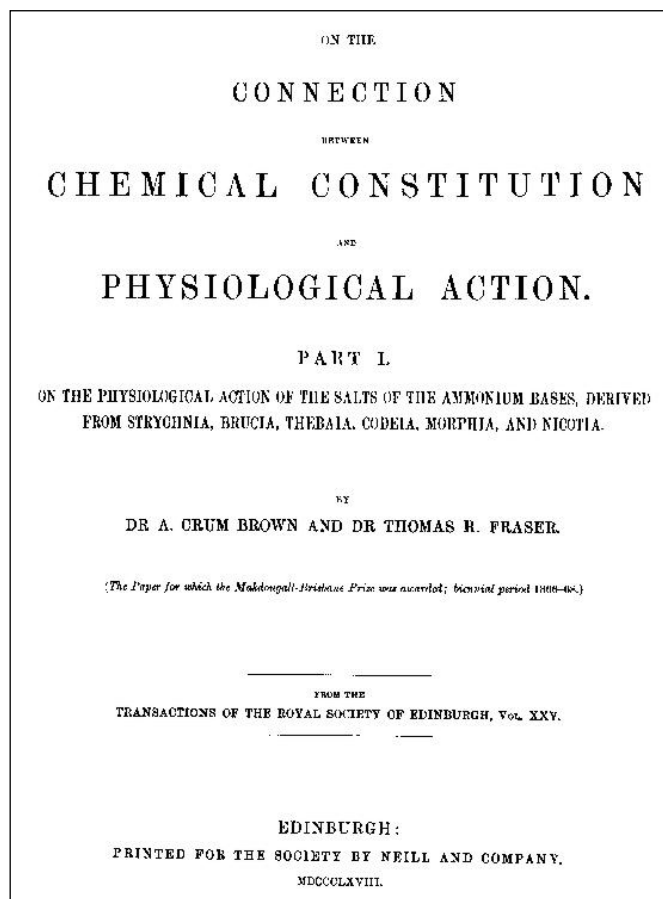
J. Med. Chem. 37, 4130 (1994)

"Prediction of Drug Binding Affinities by Comparative Binding Energy Analysis"

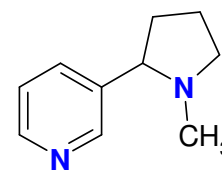
A. R. Ortiz, M. T. Pisabarro, F. Gago & R. Wade

J. Med. Chem. 38, 2681 (1995)

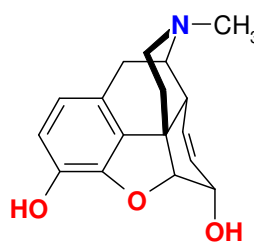
1er estudio QSAR ("cualitativo"):



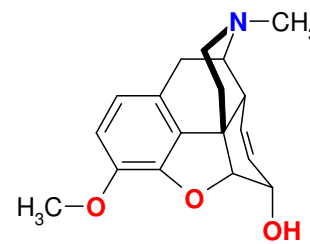
Estricnina



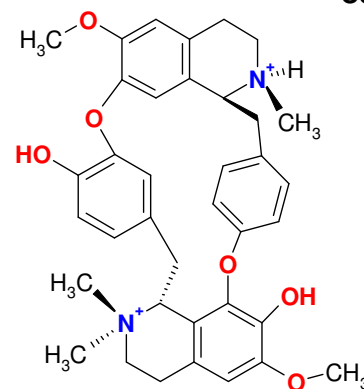
Nicotina



Morfina



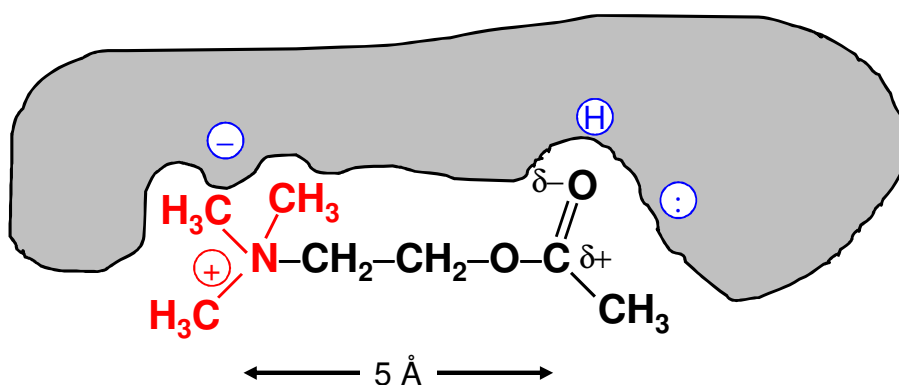
Codeína



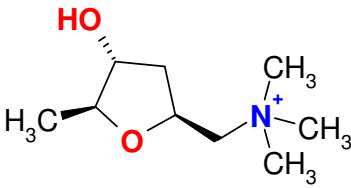
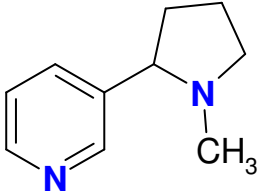
d-tubocurarina

RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD PARA ANÁLOGOS DE ACh

		<u>Potencia relativa</u>
1.		1000
2.		83
3.		15
4.		0.05
5.		0.07
6.		3.0



QSAR → MULTIPLICIDAD DE RECEPTORES COLINÉRGICOS

Potencia relativa:	Ileon de ratón (músculo liso)	Recto abdominal de rana (músculo esquelético)
FORMILCOLINA	25	10
ACETILCOLINA	100	100
PROPIONILCOLINA	5	400
BUTIRILCOLINA	0,5	150
VALERILCOLINA	0	30
AGONISTA TIPO	 MUSCARINA	 NICOTINA
Atropina α -tubocurarina	Antagoniza No antagoniza	No antagoniza Antagoniza

RECEPTOR MUSCARÍNICO

RECEPTOR NICOTÍNICO

Brit. J. Pharmacol. (1949), 4, 381.

THE PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF POLYMETHYLENE BISTRIMETHYLAMMONIUM SALTS

BY

W. D. M. PATON AND ELEANOR J. ZAIMIS*

From the National Institute for Medical Research, London

Brit. J. Pharmacol. (1951), 6, 155.

PARALYSIS OF AUTONOMIC GANGLIA BY METHONIUM SALTS

BY

W. D. M. PATON AND E. J. ZAIMIS

From the National Institute for Medical Research, Mill Hill, London, N.W.7

Brit. J. Pharmacol. (1952), 7, 534.

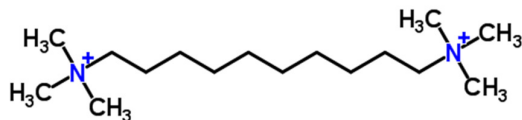
THE GANGLION BLOCKING PROPERTIES OF HOMOLOGOUS COMPOUNDS IN THE METHONIUM SERIES

BY

R. WIEN, D. F. J. MASON, N. D. EDGE, AND G. T. LANGSTON

From the Biological Division, May & Baker, Dagenham, Essex

(Received March 28, 1952)

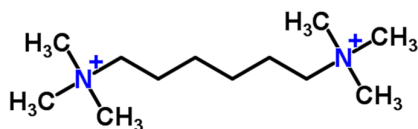


Decametonio: relajante muscular por bloqueo del receptor nicotínico de ACh en la placa motriz (N_M).

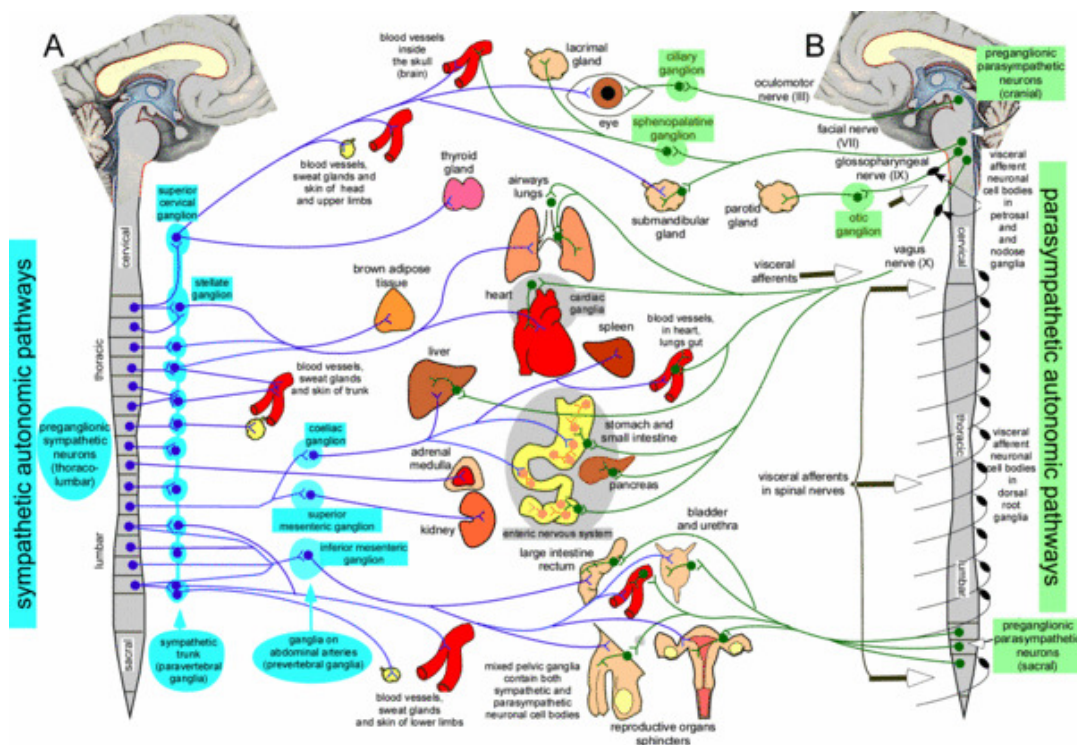
Con la ayuda de dos antagonistas que tan solo diferían en el número de átomos de carbono en una cadena lineal (“serie de los metonios”), se pudieron separar dos acciones diferentes del neurotransmisor acetilcolina (ACh):

- contracción de la musculatura esquelética
- incremento de la tensión sanguínea mediante la activación de los ganglios simpáticos

(Paton & Zaimis, 1949)



Hexametonio: bloqueante ganglionar por bloqueo del receptor nicotínico de ACh en los ganglios autónomos (N_N).

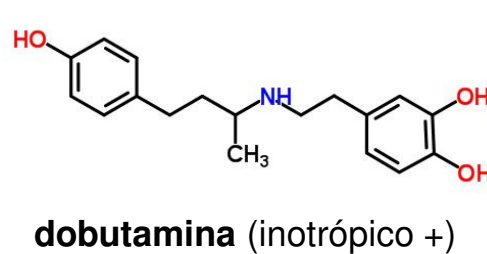
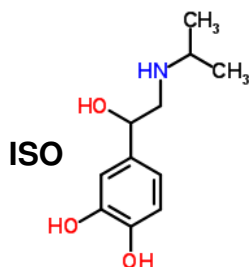
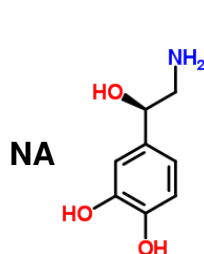
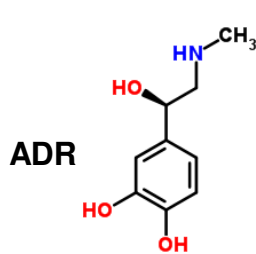


Raymond Ahlquist
Department of Pharmacology
Medical College of Georgia

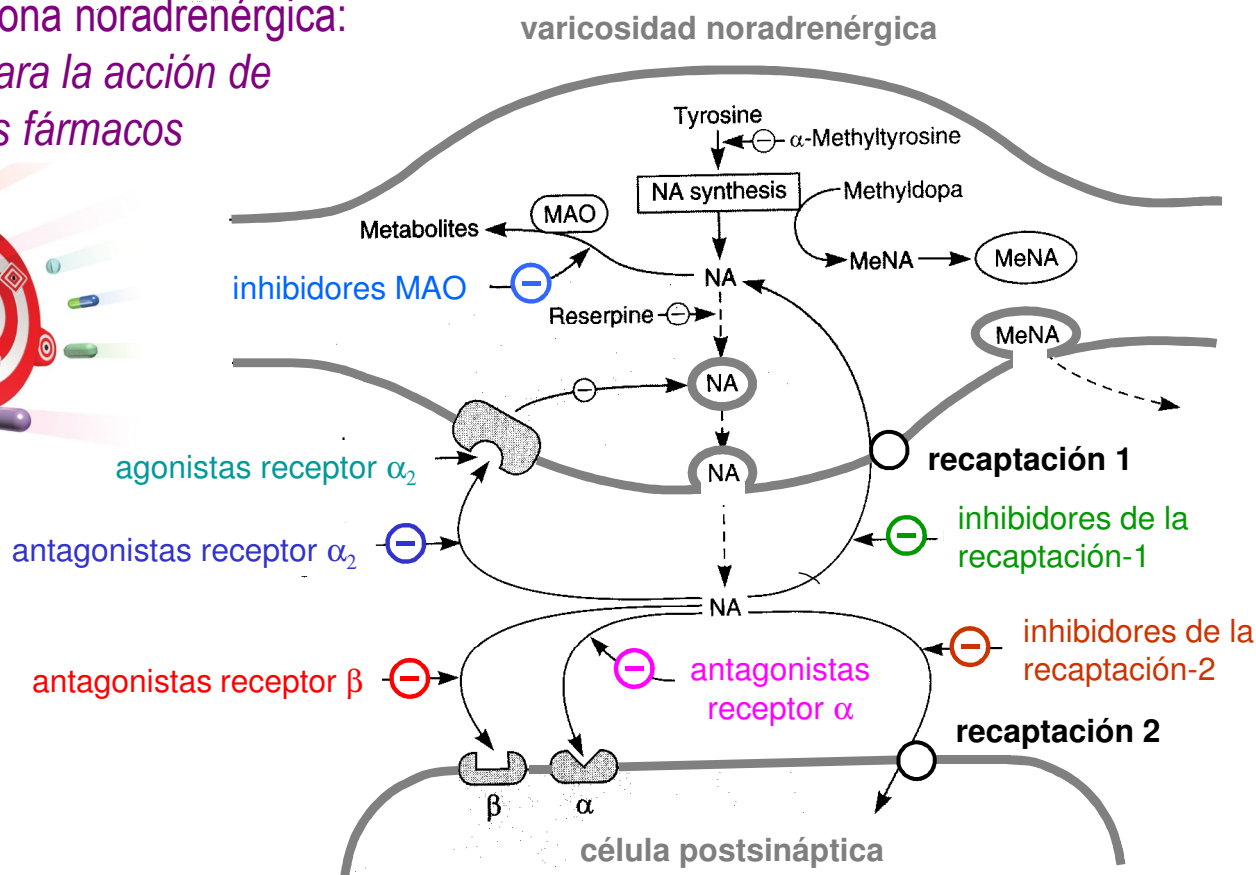
MULTIPLICIDAD DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Raymond P. Ahlquist (1948): α y β

	α_1	α_2	β_1	β_2
Efectores	$\uparrow$ PLC	$\downarrow$ AC	$\uparrow$ AC	$\uparrow$ AC
2º mensajeros	$\uparrow$ IP ₃ $\uparrow$ DAG $\uparrow$ Ca ²⁺	$\downarrow$ AMPc $\downarrow$ canales Ca ²⁺ $\uparrow$ canales K ⁺	$\uparrow$ AMPc	$\uparrow$ AMPc
Agonista	fenilefrina	clonidina	dobutamina	salbutamol
Antagonista	prazosina	yohimbina	atenolol	butoxamina
Potencia	ADR=NA>>ISO	ADR=NA>>ISO	ISO>ADR=NA	ISO>ADR>>NA



La neurona noradrenérgica: diana para la acción de diversos fármacos



Modificado de Rang, Dale and Ritter
"Pharmacology" (4th Edition, 1999)

MULTIPLICIDAD DE ADRENOCEPTORES

FÁRMACOS SELECTIVOS

AGONISTAS

Noradrenalina (NA)

Adrenalina

Isoprenalina

Fenilefrina

Clonidina (1)

α -metil-NA

Salbutamol (2)

ANTAGONISTAS

Fentolamina

Fenoxibenzamina

Prazosina

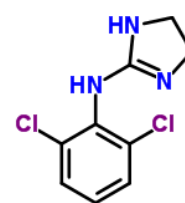
Yohimbina

Propranolol (3)

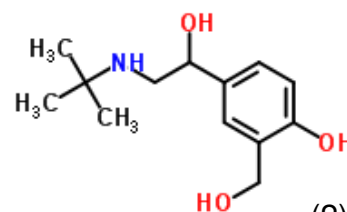
Atenolol

Butoxamina

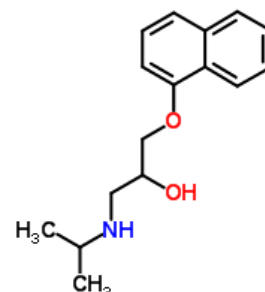
	α_1	α_2	β_1	β_2
Noradrenalina (NA)	***	***	**	*
Adrenalina	**	**	***	***
Isoprenalina	—	—	***	***
Fenilefrina	**	—	—	—
Clonidina (1)	—	***	—	—
α -metil-NA	*	***	—	—
Salbutamol (2)	—	—	*	***
Fentolamina	***	***	—	—
Fenoxibenzamina	***	***	—	—
Prazosina	***	*	—	—
Yohimbina	*	***	—	—
Propranolol (3)	—	—	***	***
Atenolol	—	—	***	*
Butoxamina	—	—	*	***



(1)



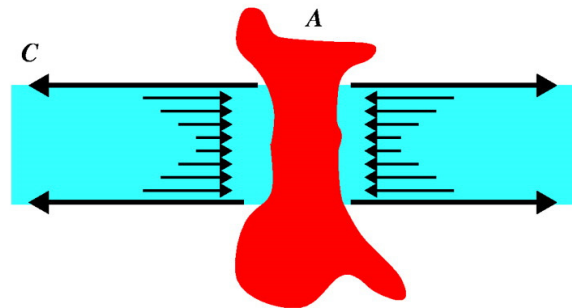
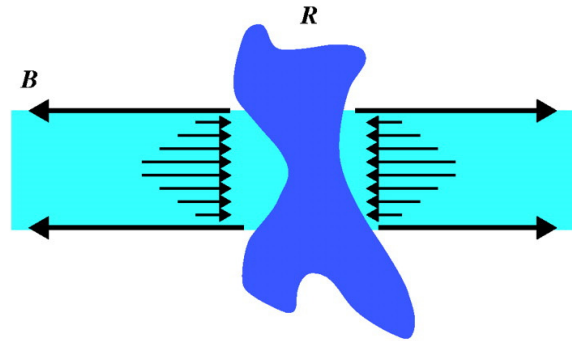
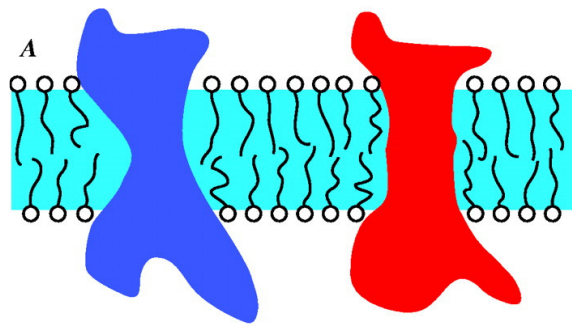
(2)



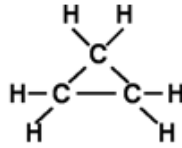
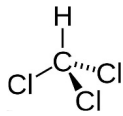
(3)

ANESTÉSICOS GENERALES

Reposo $\longleftrightarrow$ Activado



Xe

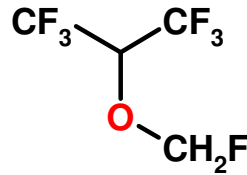
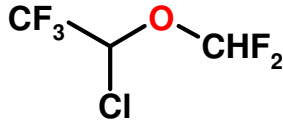
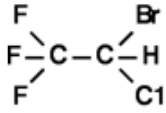


Xenon

Oxido nitroso

Cloroformo

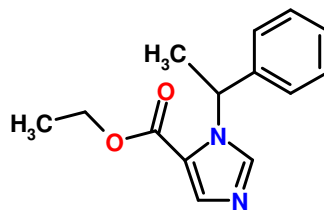
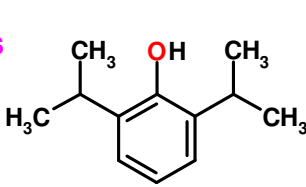
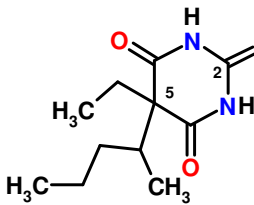
Ciclopropano



Halotano

Isoflurano

Sevoflurano

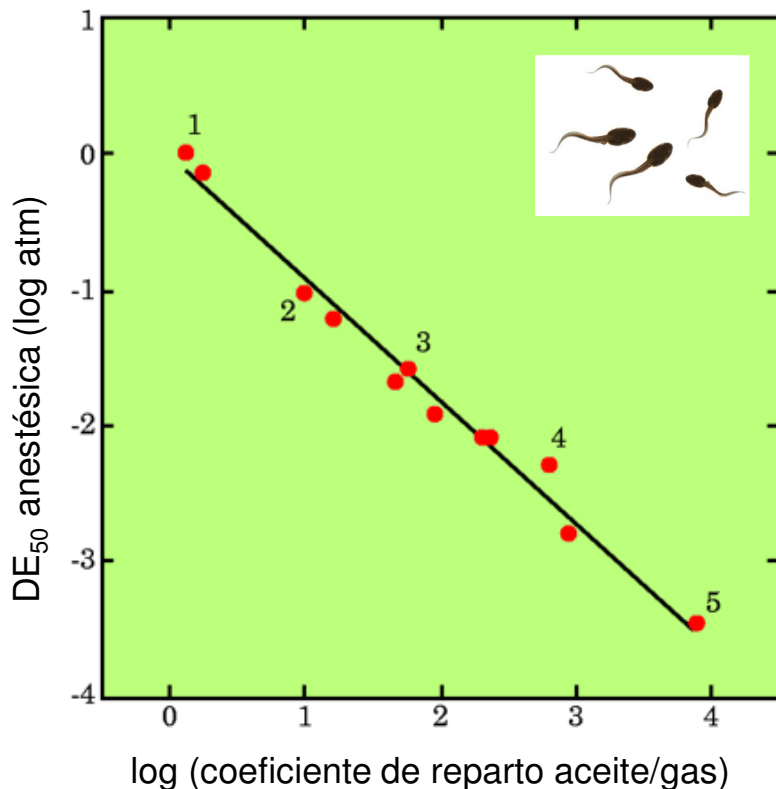


Tiopental

Propofol

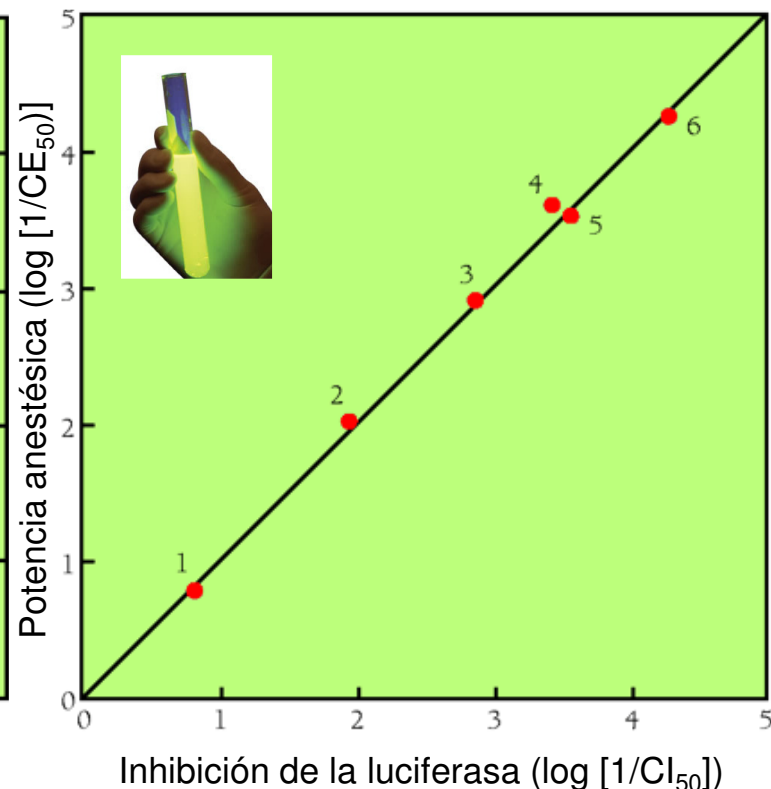
Etomidato

Meyer y Overton



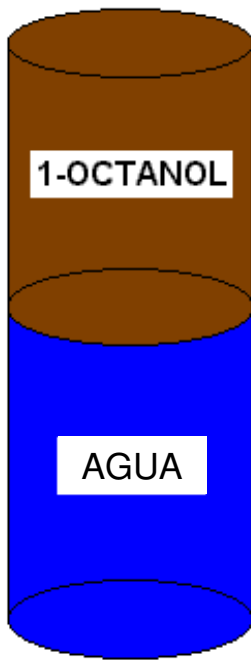
1, óxido nitroso; 2, ciclopropano; 3, éter dietílico; 4, tricloroetileno; 5, tiometoxiflurano.

Luciferina como sustrato en presencia de ATP, Mg²⁺ y O₂ para dar un fotón de luz



1, acetona; 2, éter dietílico; 3, cloroformo; 4, halotano; 5, metoxiflurano; 6, *n*-pentano.

Hidrofobicidad



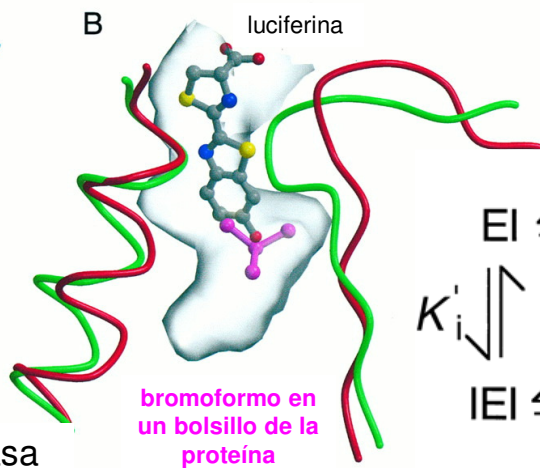
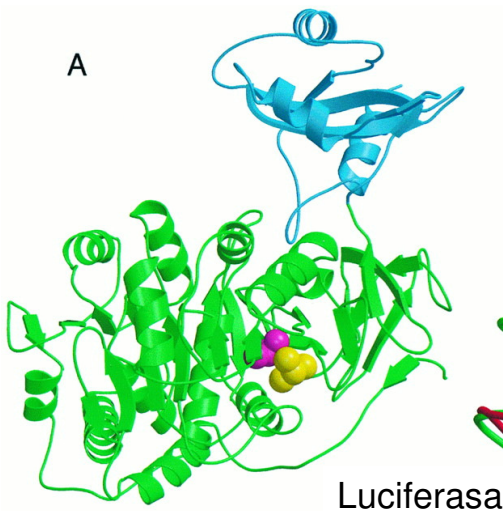
- Medida como *Coeficiente de Reparto* Octanol / Agua ($P_{o/w}$)

$$\log P_A = \log \left[\frac{[A]_{1\text{-octanol}}}{[A]_{\text{water}}} \right]$$

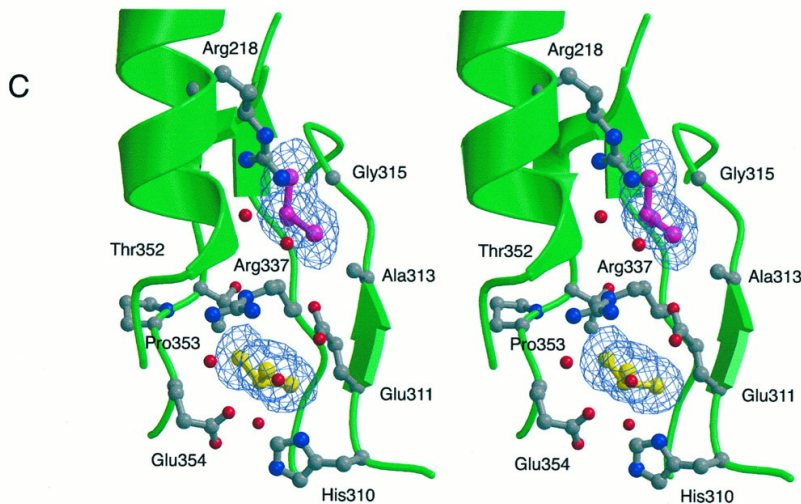
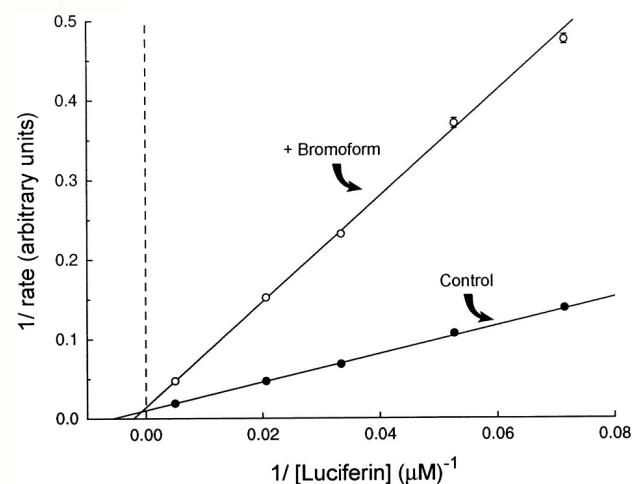
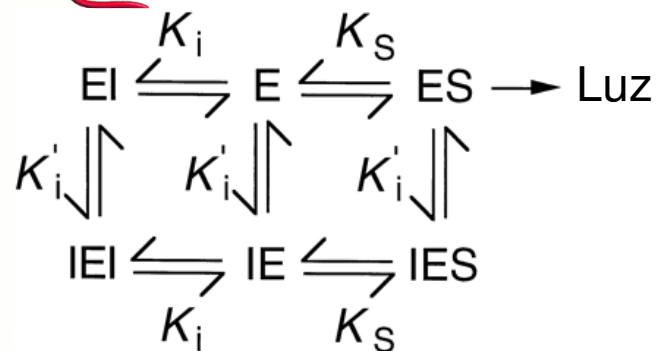
- $\log P > 0$: **fase lipídica**
- $\log P < 0$: **fase acuosa**

$$\pi_{\text{CH}_3} = \log P_{\text{CH}_3\text{-benzene}} - \log P_{\text{benzene}} = 2,66 - 2,13 = 0,53$$

Experimento de “agitación en frasco” (*shake flask*)



Diana de anestésicos generales:
¿bolsillos hidrófobos en proteínas (canales iónicos)?

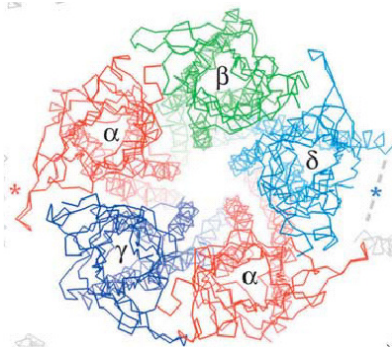


Acción anestésica:

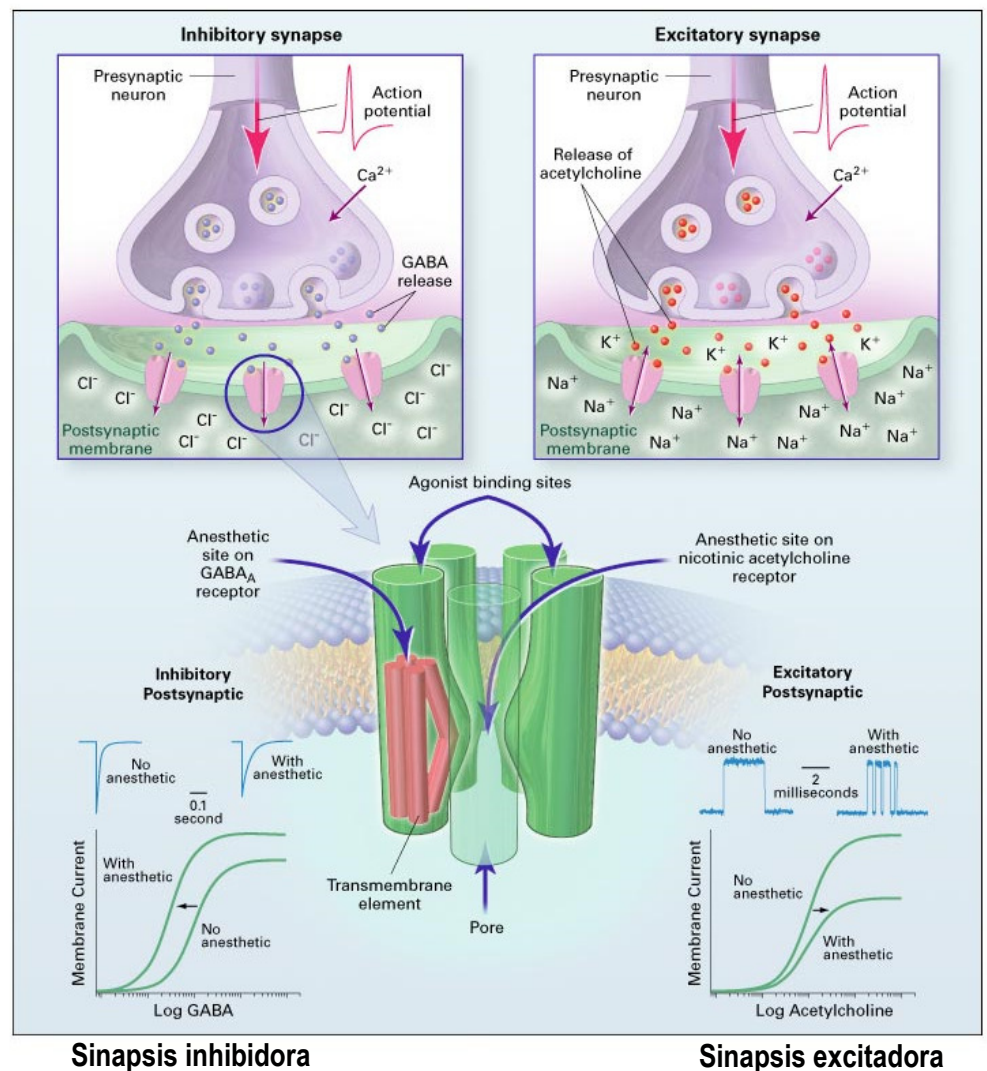
Distintas dianas moleculares:

Actividad alterada de canales iónicos neuronales. En particular, dentro de los operados por ligando (receptores ionotrópicos):

- (1) nicotínicos de acetilcolina
- (2) GABA_A
- (3) Glutamato (AMPA, kainato, NMDA)



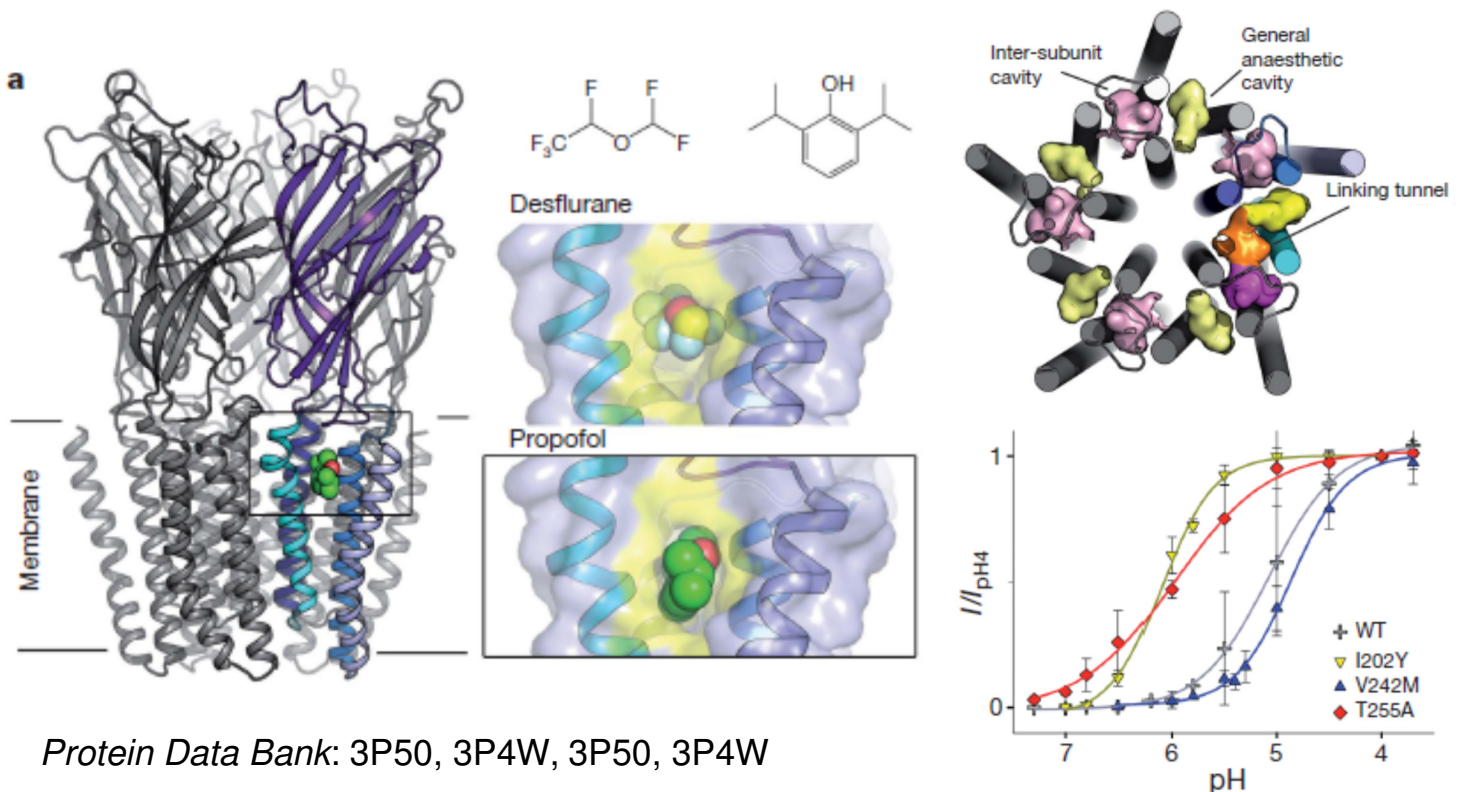
Campagna et al.
N Engl J Med. 348(21):2110-24 (2003)



Sinapsis inhibitoria

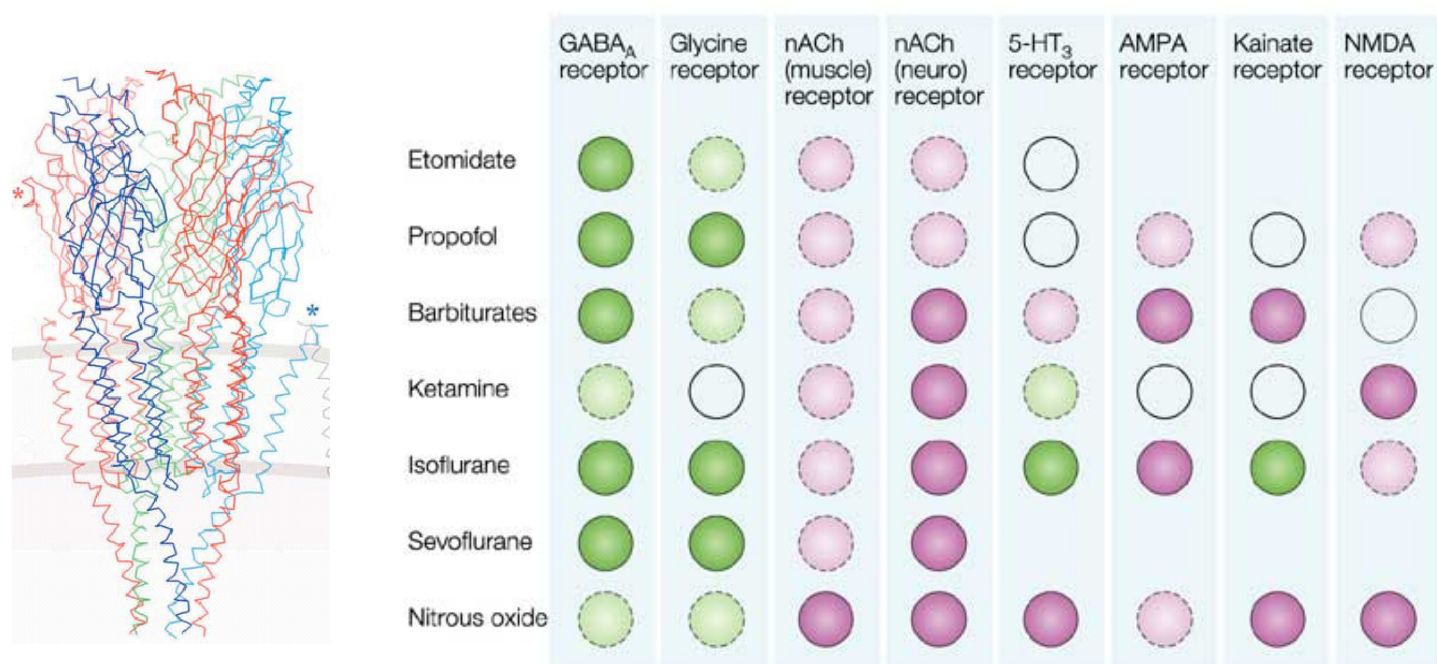
Sinapsis excitadora

El canal iónico de la bacteria *Gloeobacter violaceus* (GLIC), homólogo del de mamíferos, es también sensible a concentraciones clínicas de anestésicos generales y su estructura se ha determinado por cristalografía de rayos X (*Nature* 469, 428–431, 2011)



Protein Data Bank: 3P50, 3P4W, 3P50, 3P4W

Efectos de anestésicos generales sobre canales iónicos operados por ligando



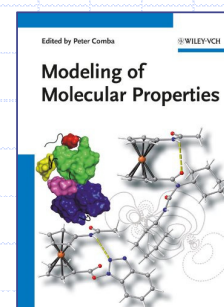
- Potenciación significativa por el anestésico de las acciones del agonista en el receptor
- Inhibición significativa por el anestésico de las acciones del agonista en el receptor

Nature Reviews | Neuroscience

Rudolph U, Antkowiak B.
Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics.
Nature Rev. Neurosci. **2004**, 5(9):709-720

En el enfoque QSAR/QSPR de la investigación químico-farmacéutica hay tres temas principales:

- ✓ el concepto de **estructura molecular**,
- ✓ la definición de **descriptores moleculares**, y
- ✓ las **herramientas quimiométricas**.



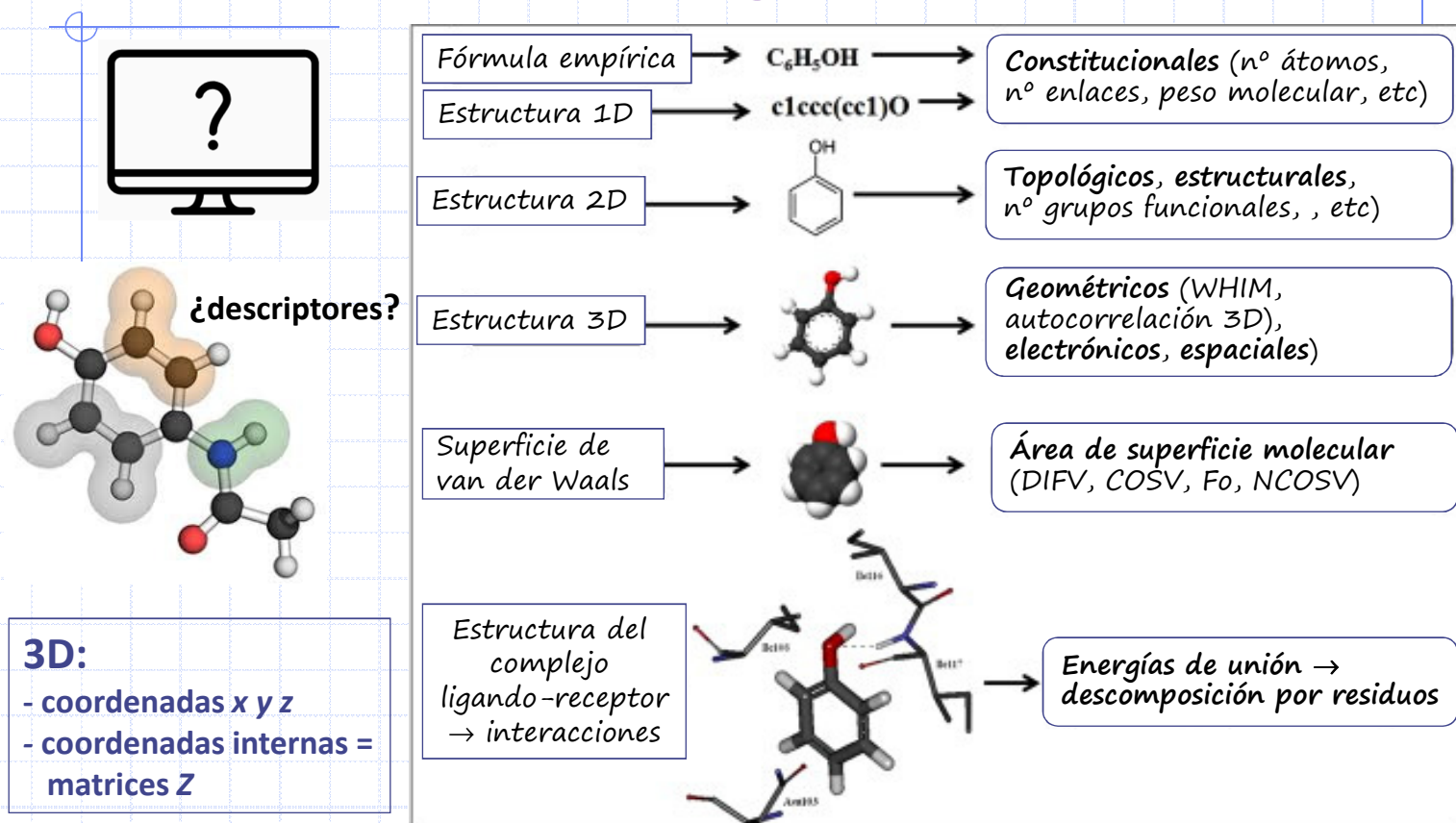
DESCRIPTOR MOLECULAR: “resultado final de un procedimiento lógico y matemático que transforma la información química codificada en una representación simbólica de una molécula en un número útil”



Relaciones cuantitativas estructura-actividad:
Quantitative Structure–Activity Relationships (QSAR)

Relaciones cuantitativas estructura-propiedad:
Quantitative Structure–Property Relationships (QSPR)

Los fármacos son **moléculas**; las dianas farmacológicas, también.



RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (QSAR)

▪ Antecedentes:

Brown & Fraser (1868): Actividad fisiológica $\Delta\Phi = f(\Delta C)$

▪ Relaciones lineales de energía libre: Actividad biológica = $f(a_i X_i, m)$

• **Modelo de novo:** Actividad biológica = $\mu + \sum a_{ij} X_{ij}$ ($X_{ij} = 1, 0$)

Free & Wilson (1964): μ = valor medio de la actividad biológica

Fujita & Ban (1971): μ = actividad biológica de la molécula sin sustituir

• **Modelo paramétrico:** Actividad biológica = $\log(1/C) = k_1(X_H) + k_2(X_E) + k_3(X_S) + \epsilon$

Hansch & Fujita (1964)

PARÁMETROS MOLECULARES UTILIZADOS EN QSAR:

- **hidrofóbicos (X_H)** : constantes π ($\Delta \log P$), $\log k'$ de HPLC...
- **electrónicos (X_E)** : constantes σ (ΔpK_a), desplazamientos químicos de RMN, cargas atómicas, índices de orbitales moleculares, energías de orbitales frontera (HOMO, LUMO), índices de superdeslocalizabilidad, potencial electrostático molecular...
- **forma/geometría molecular=estéricos (X_S)**: parámetros de Taft, índices de conectividad molecular de Kier, parámetros esterimol de Verloop...

Métodos Estadísticos y Modelos utilizados en QSAR

❑ Correlación y Regresión Lineal

Método de Hammett (1939)

❑ Regresión Lineal Múltiple

- Método de Hansch (1962-1964)
- Método de Free-Wilson (1964)
- Método de Topliss (1972)

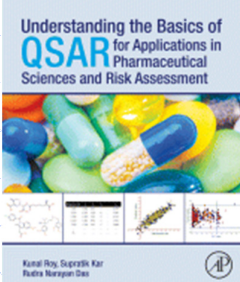
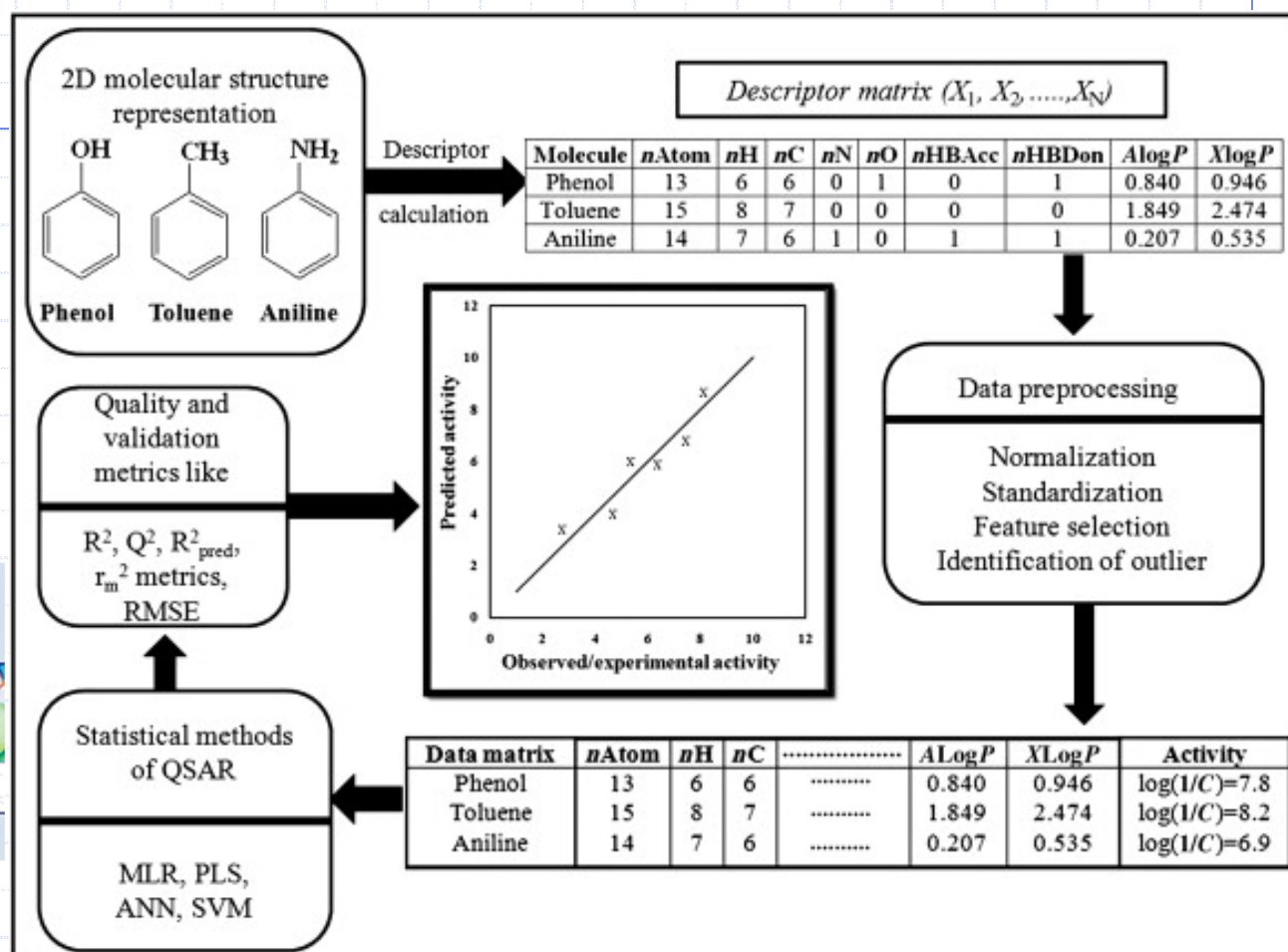
❑ Análisis de Componentes Principales

- Método SIMCA (*Soft Independent Modeling of Class Analogy*)

❑ Análisis de Mínimos Cuadrados Parciales (proyección a variables latentes)

- Análisis Comparativo de Campos Moleculares (CoMFA, 1988)
- Análisis Comparativo de Índices de Semejanza (CoMSIA, 1994)
- Análisis Comparativo de Energías de Unión (COMBINE, 1995) sobre complejos ligando-receptor

Estructura química → descriptores → modelo QSAR



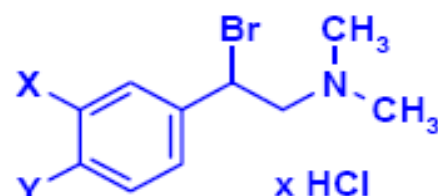
meta (X)	para (Y)	log 1/C obs.	meta- F	Cl	Br	I	Me	para- F	Cl	Br	I	Me	log 1/C calc.
H	H	7.46											7.82
H	F	8.16						1					8.16
H	Cl	8.68							1				8.59
H	Br	8.89								1			8.84
H	I	9.25									1		9.25
H	Me	9.30										1	9.08
F	H	7.52	1										7.52
Cl	H	8.16		1									8.03
Br	H	8.30			1								8.26
I	H	8.40				1							8.40
Me	H	8.46					1						8.28
Cl	F	8.19		1				1					8.37
Br	F	8.57			1			1					8.60
Me	F	8.82					1	1					8.62
Cl	Cl	8.89		1					1				8.80
Br	Cl	8.92			1				1				9.02
Me	Cl	8.96					1	1					9.04
Cl	Br	9.00		1						1			9.05
Br	Br	9.35			1					1			9.28
Me	Br	9.22					1		1				9.30
Me	Me	9.30					1					1	9.53
Br	Me	9.52			1							1	9.51

Matrix for
Free Wilson
Analysis



<i>meta</i> (X)	<i>para</i> (Y)	log 1/C obsd.	π	σ^+	E_s^{meta}	log 1/C calc.	log 1/C calc.
H	H	7.46	0.00	0.00	1.24	7.82	7.88
H	F	8.16	0.15	-0.07	1.24	8.09	8.17
H	Cl	8.68	0.70	0.11	1.24	8.46	8.60
H	Br	8.89	1.02	0.15	1.24	8.77	8.94
H	I	9.25	1.26	0.14	1.24	9.06	9.26
H	Me	9.30	0.52	-0.31	1.24	8.87	8.98
F	H	7.52	0.13	0.35	0.78	7.45	7.43
Cl	H	8.16	0.76	0.40	0.27	8.11	8.05
Br	H	8.30	0.94	0.41	0.08	8.30	8.22
I	H	8.40	1.15	0.36	-0.16	8.61	8.51
Me	H	8.46	0.51	-0.07	0.00	8.51	8.36
Cl	F	8.19	0.91	0.33	0.27	8.38	8.34
Br	F	8.57	1.09	0.34	0.08	8.57	8.51
Me	F	8.82	0.66	-0.14	0.00	8.78	8.65
Cl	Cl	8.89	1.46	0.51	0.27	8.75	8.77
Br	Cl	8.92	1.64	0.52	0.08	8.94	8.94
Me	Cl	8.96	1.21	0.04	0.00	9.15	9.08
Cl	Br	9.00	1.78	0.55	0.27	9.06	9.11
Br	Br	9.35	1.96	0.56	0.08	9.25	9.29
Me	Br	9.22	1.53	0.08	0.00	9.46	9.43
Me	Me	9.30	1.03	-0.38	0.00	9.56	9.47
Br	Me	9.52	1.46	0.10	0.08	9.35	9.33

Matrix for Hansch Analysis



Free Wilson Analysis, Results:

$$\mu = 7.82$$

Position	H	F	Cl	Br	I	Me
meta	0.00	-0.30	0.21	0.43	0.58	0.45
para	0.00	0.34	0.77	1.02	1.43	1.26

($n = 22$; $r = 0.97$; $s = 0.19$)

Hansch Analyses, Results:

C. Hansch and E. J. Lien, *Biochem. Pharmacol.* **17**, 709 (1968)

$$\log 1/C = 1.221 \pi - 1.587 \sigma + 7.888$$

($n = 22$; $r = 0.918$; $s = 0.238$)

A. Cammarata, *J. Med. Chem.* **15**, 573 (1972)

$$\log 1/C = 0.747 (\pm 0.12) \pi_m - 0.911 (\pm 0.25) \sigma_m + 1.666 (\pm 0.12) r_v^{para} + 5.769$$

($n = 22$; $r = 0.961$; $s = 0.164$)

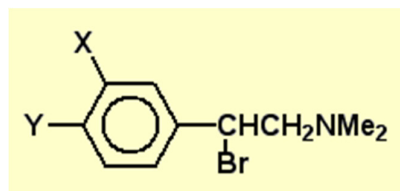
Hansch Equations

$$\log 1/C = 1.151 (\pm 0.19) \pi - 1.464 (\pm 0.38) \sigma^+ + 7.817 (\pm 0.19) \\ (n = 22; r = 0.945; s = 0.196; F = 78.63)$$

$$\log 1/C = 1.259 (\pm 0.19) \pi - 1.460 (\pm 0.34) \sigma^+ \\ + 0.208 (\pm 0.17) E_s^{\text{meta}} + 7.619 (\pm 0.24) \\ (n = 22; r = 0.959; s = 0.173; F = 69.24)$$

Free Wilson Equation

$$\log 1/C = - 0.301 (\pm 0.50) [m\text{-F}] + 0.207 (\pm 0.29) [m\text{-Cl}] \\ + 0.434 (\pm 0.27) [m\text{-Br}] + 0.579 (\pm 0.50) [m\text{-I}] \\ + 0.454 (\pm 0.27) [m\text{-Me}] + 0.340 (\pm 0.30) [p\text{-F}] \\ + 0.768 (\pm 0.30) [p\text{-Cl}] + 1.020 (\pm 0.30) [p\text{-Br}] \\ + 1.429 (\pm 0.50) [p\text{-I}] + 1.256 (\pm 0.33) [p\text{-Me}] \\ + 7.821 (\pm 0.27) \\ (n = 22; r = 0.969; s = 0.194; F = 16.99)$$



$$\log (1/ED_{50}) = - 0.301[m\text{-F}] + 0.27[m\text{-Cl}] + 0.434[m\text{-Br}] + 0.579[m\text{-I}] \\ + 0.454[m\text{-Me}] + 0.340[p\text{-F}] + 0.768[p\text{-Cl}] + 1.020[p\text{-Br}] \\ + 1.429[p\text{-I}] + 1.256[p\text{-Me}] + 7.821 \\ n = 22, r^2 = 0.94, s = 0.194, F = 17.0$$

Un coeficiente **negativo** para un sustituyente indica que la presencia de ese grupo es **desfavorable** para la actividad.

Un coeficiente **positivo** para un sustituyente indica que la presencia de ese grupo es **favorable** para la actividad.

Farmacóforo

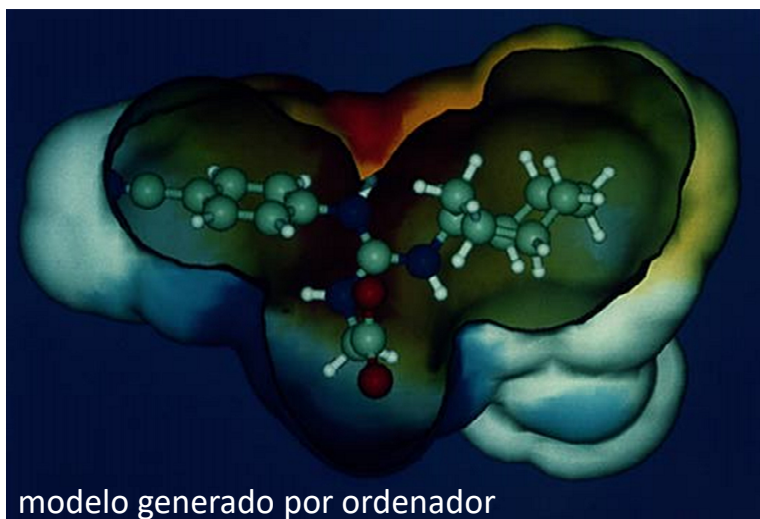
- ✓ Término que se remonta a Emil Fischer (1894) y Paul Ehrlich (1909).
- ✓ Ehrlich: armazón molecular que porta (**phoros**) los rasgos esenciales responsables de la actividad biológica de un fármaco (**pharmacon**).
- ✓ IUPAC (1998): Conjunto de características **estéricas** y **electrónicas** necesarias para garantizar las interacciones supramoleculares óptimas con una estructura biológica específica y para desencadenar (o bloquear) su respuesta biológica

C.-G. Wermuth et al. *Pure Appl. Chem.* 70(5): 1129-1143 (1998)

Hipótesis del farmacóforo: tratando de predecir cómo se unirán los ligandos al receptor **sin conocer la estructura del mismo**.

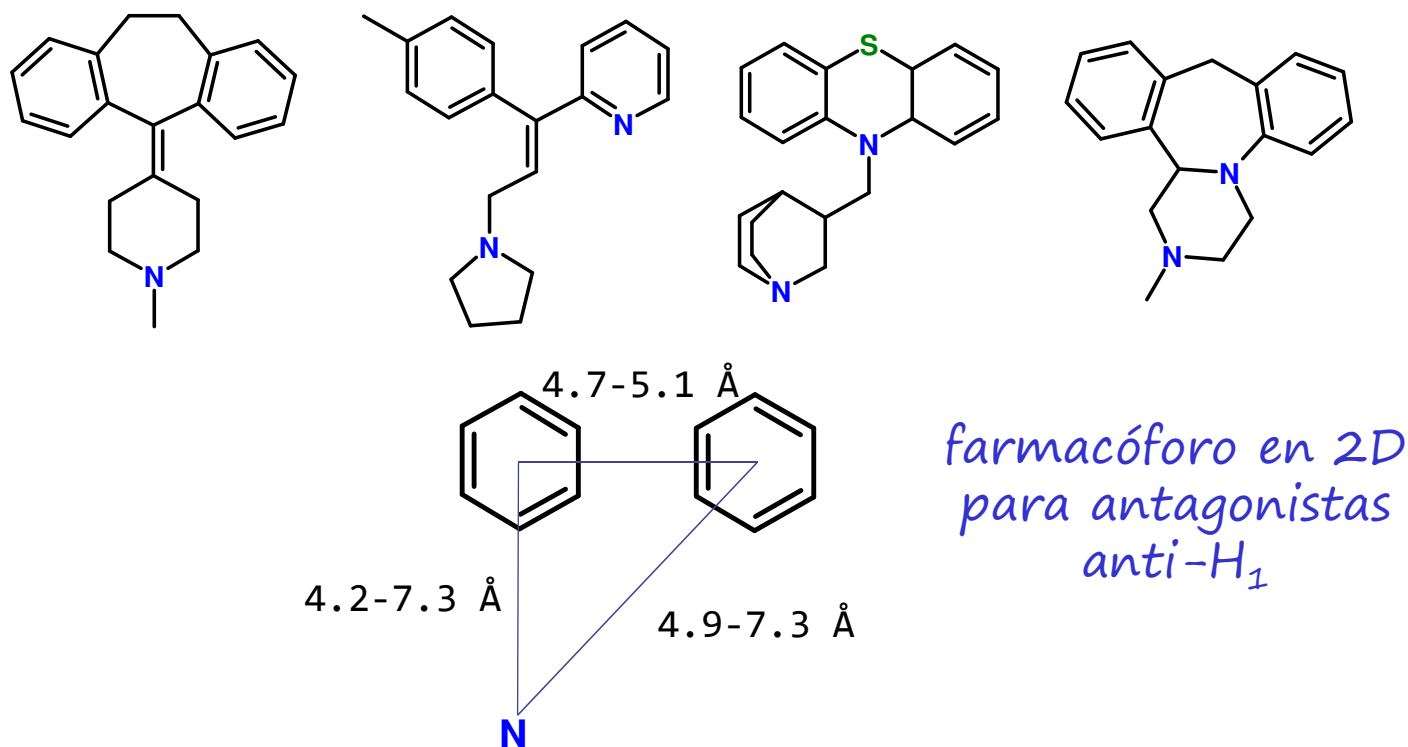


Walters, D.E.; Pearlstein, R.A.; Krimmel, C.P.
A Procedure for Preparing Models of Receptor Sites.
J. Chem. Ed. 63, 869-872 (1986)

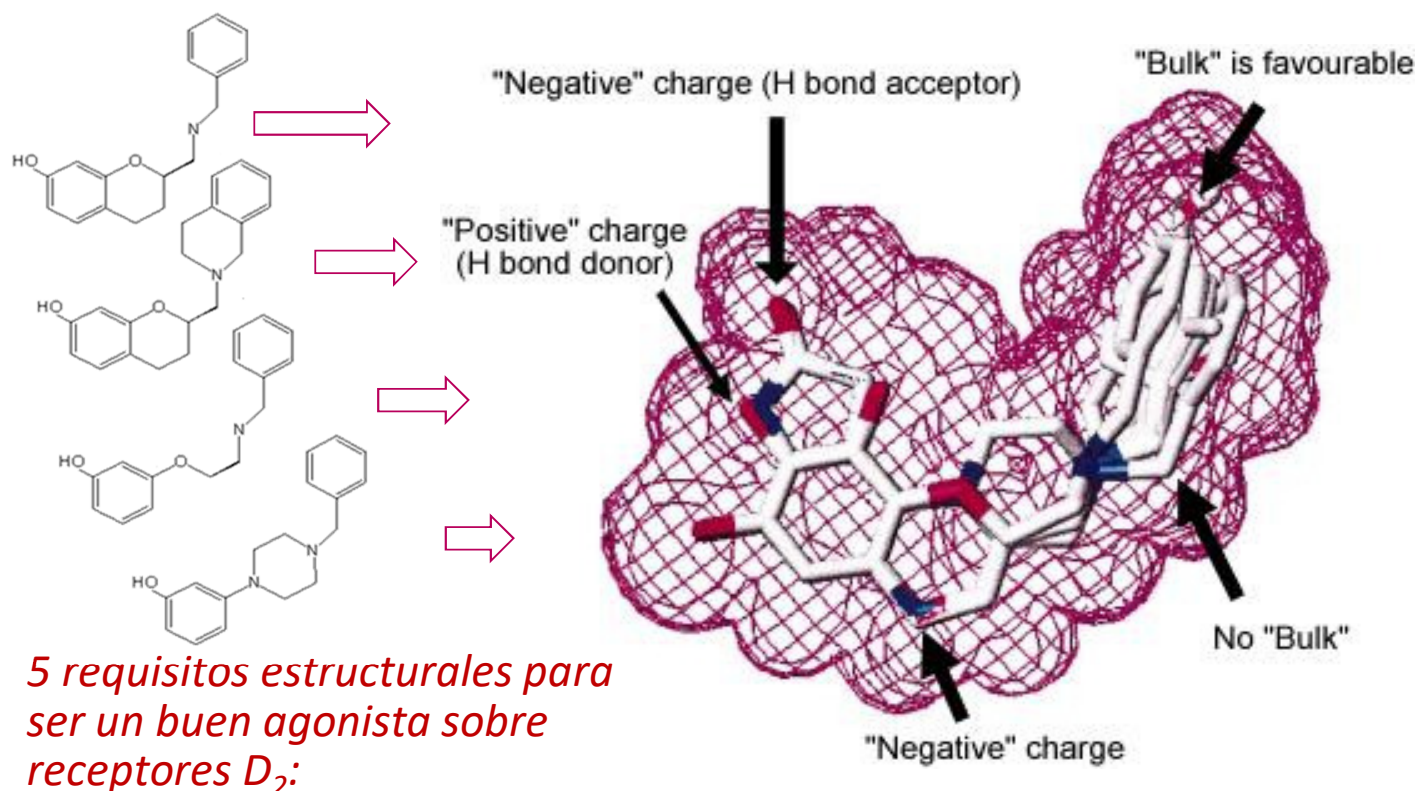


Hahn, M.; Rogers, D.
Receptor Surface Models. 2. Application to
Quantitative Structure-Activity Relationships.
J. Med. Chem. 38, 2091-2102. (1995)

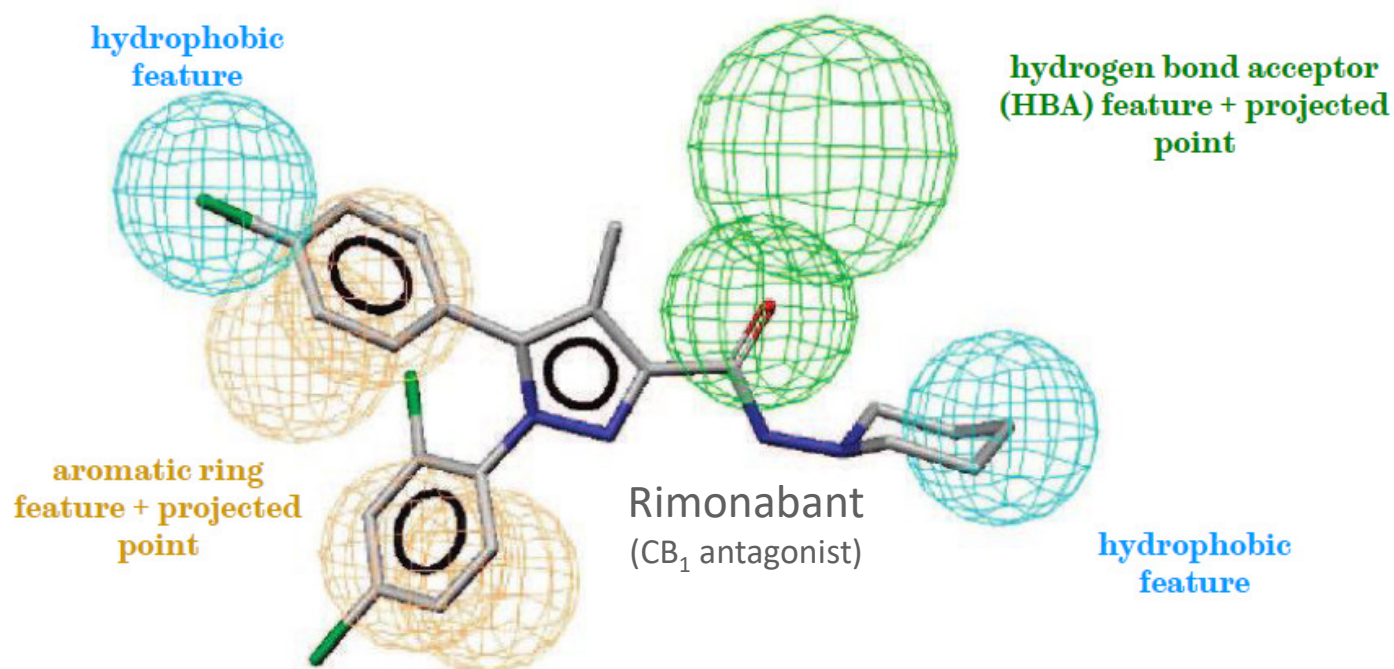
Farmacóforo en 2D: tratando de predecir cómo se unirán los ligandos al receptor *sin conocer la estructura del mismo*.



Farmacóforo en 3D: tratando de predecir cómo se unirán los ligandos al receptor *sin conocer la estructura del mismo*.



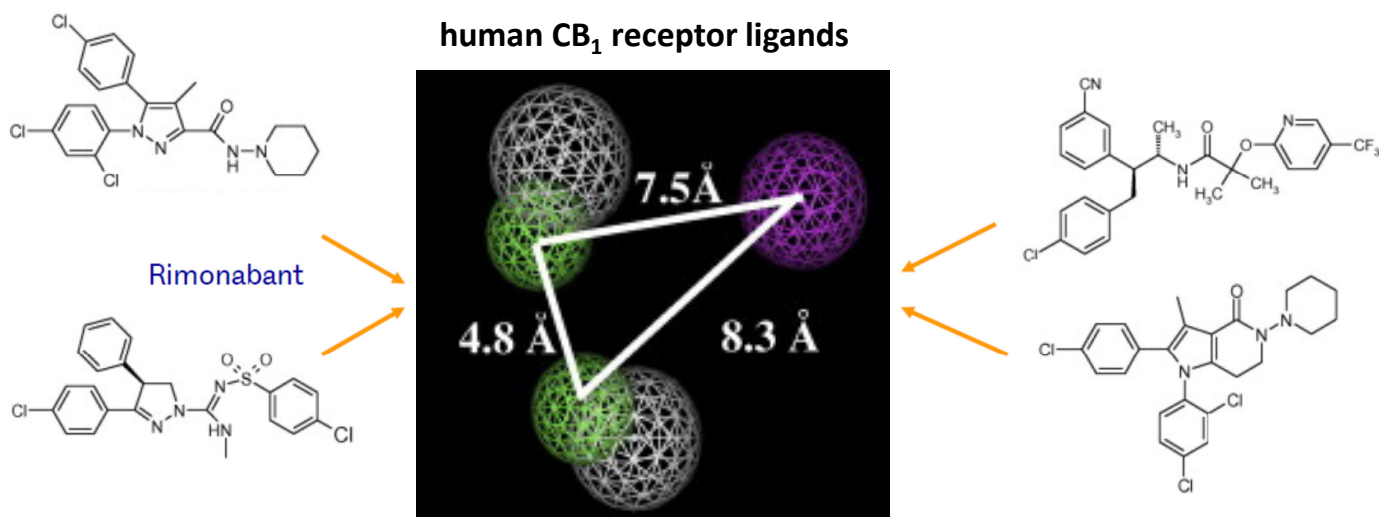
Características farmacofóricas para la unión al receptor cannabinoide humano 1 (CB1)



H. Wang et al. *J. Med. Chem.* 51, 2439-2446 (2008)

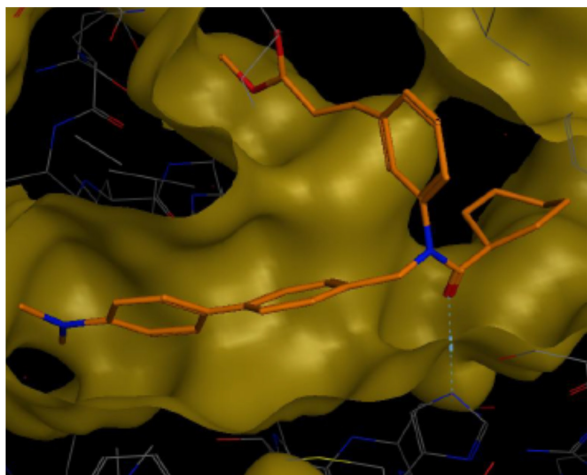
Generación de modelos de farmacóforos: *basados en los ligandos*

Muchos farmacóforos se definen simplemente en términos de tres átomos y tres distancias



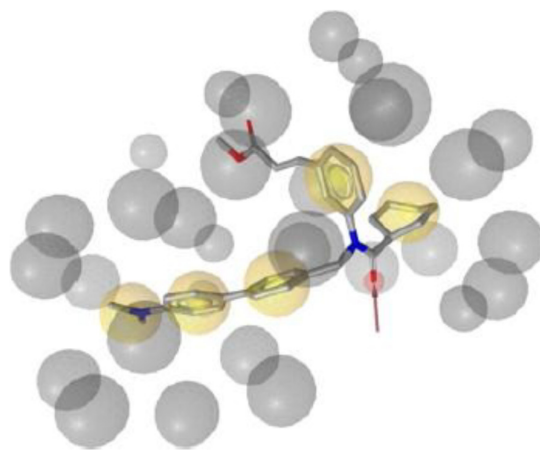
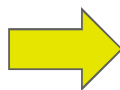
Foloppe et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 4183-4190 (2009)

Farmacóforo basado en la estructura del receptor



PDB entry **1OSH**

“Farnesoid X receptor” (FXR,
un factor de transcripción
dependiente de ligando)



El farmacóforo contiene **cinco**
características hidrofóbicas,
una característica de aceptor
de enlace de hidrógeno y **27**
esferas de exclusión

U. Grienke et al. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 6779-6791 (2011)

D. Schulster et al. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 7168-7180 (2011)

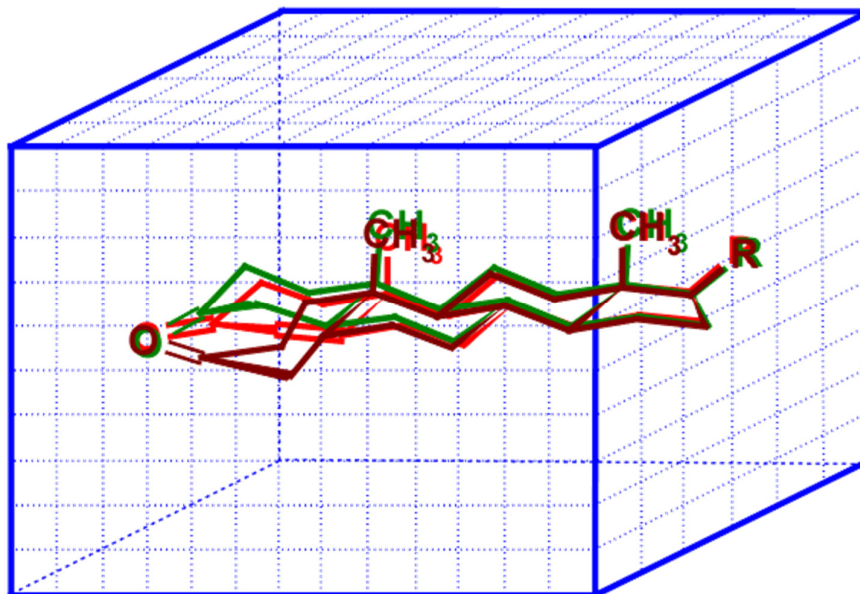
Aproximaciones de 3D-QSAR

CoMFA, *Comparative Molecular Field Analysis* (Richard Cramer *et al.*, 1988)
Análisis Comparativo de Campos Moleculares

- Seleccionar **conjuntos de entrenamiento y prueba** de diversidad comparable.
- Generar **estructuras 3D** de todas las moléculas del conjunto de datos.
- Establecer reglas de orientación para la **superposición** de las moléculas, utilizando, por ejemplo, la “aproximación del análogo activo”, su farmacóforo y/o propiedades de superficie.
- Insertar las moléculas en una caja y generar una **mall de puntos tridimensional** que cubra también un volumen suficientemente grande alrededor de ellas.
- Calcular **energías de interacción** entre una sonda (grupo metilo + carga) situada en cada punto de la malla y cada una de las moléculas.
- Relacionar las energías con las diferencias en afinidad/actividad.

Introducción de la 3ª dimensión: 3D QSAR (CoMFA)

(1) Discretización del espacio mediante el uso de una malla (*grid*) tridimensional

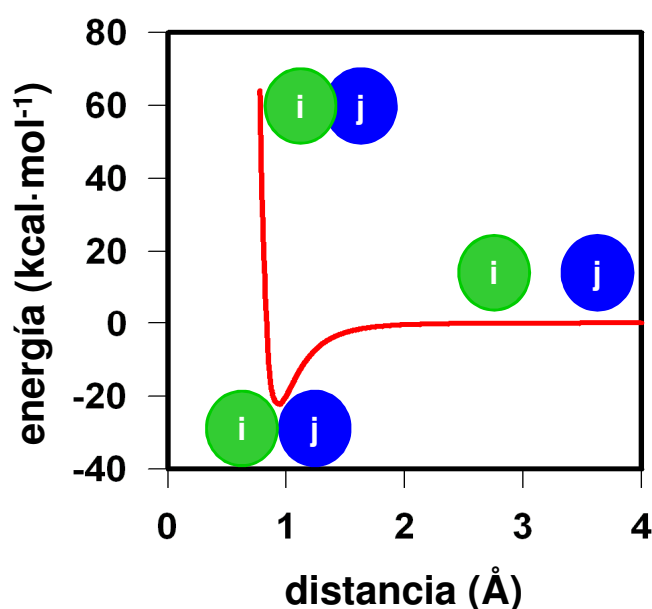
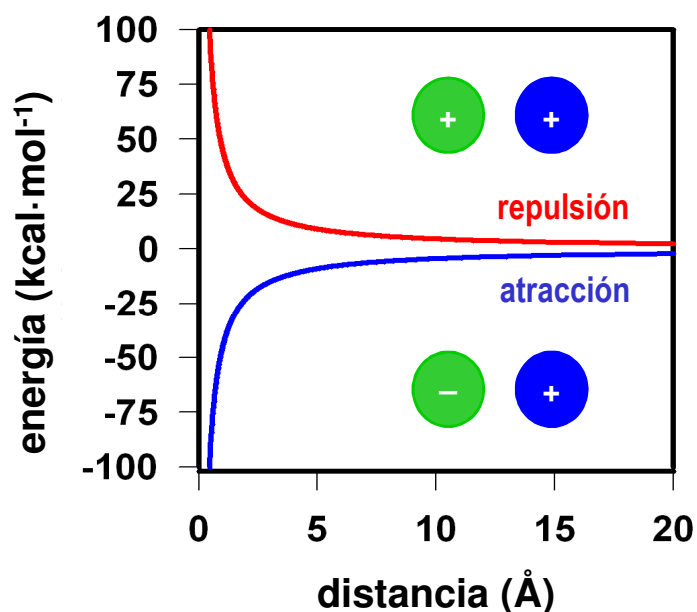


(2) Cálculo de las energías de interacción con una sonda en cada nudo de la malla

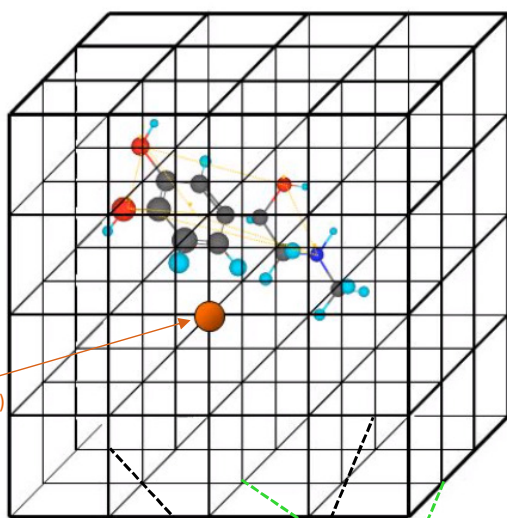
TÉRMINOS NO ENLAZADOS

$$E_{\text{electrostática}} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon} \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

$$E_{\text{Lennard-Jones}} = \sum_{ij} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$

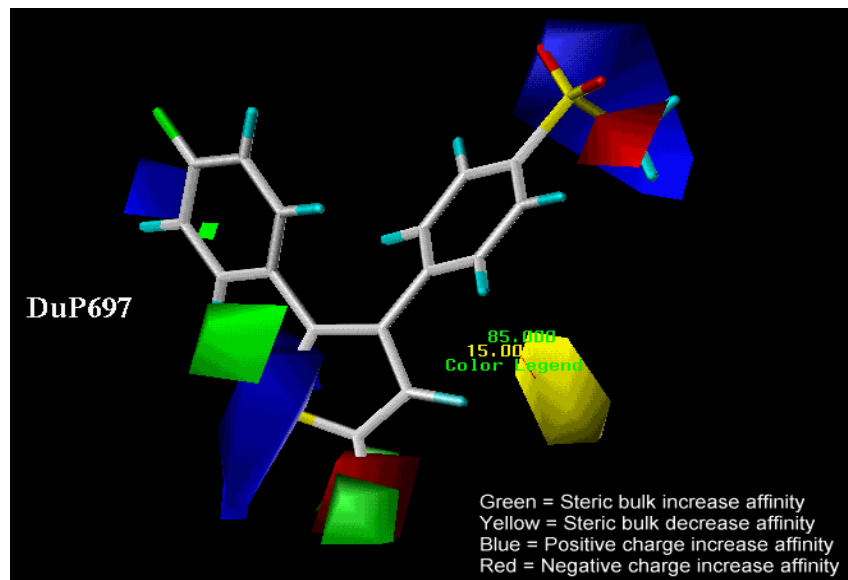


CoMFA (método 3D-QSAR)



	logBA	logP	steric	electr
Cpd1	5.121	1.237	0.014....0.006	0.005....0.021
Cpd2	6.279	2.156	-0.065....0.035	0.054....0.002
Cpd3	7.112	-0.027	0.057....-0.022	-0.011....0.035

Tabla QSAR (matriz de variables)



Mapas de contorno

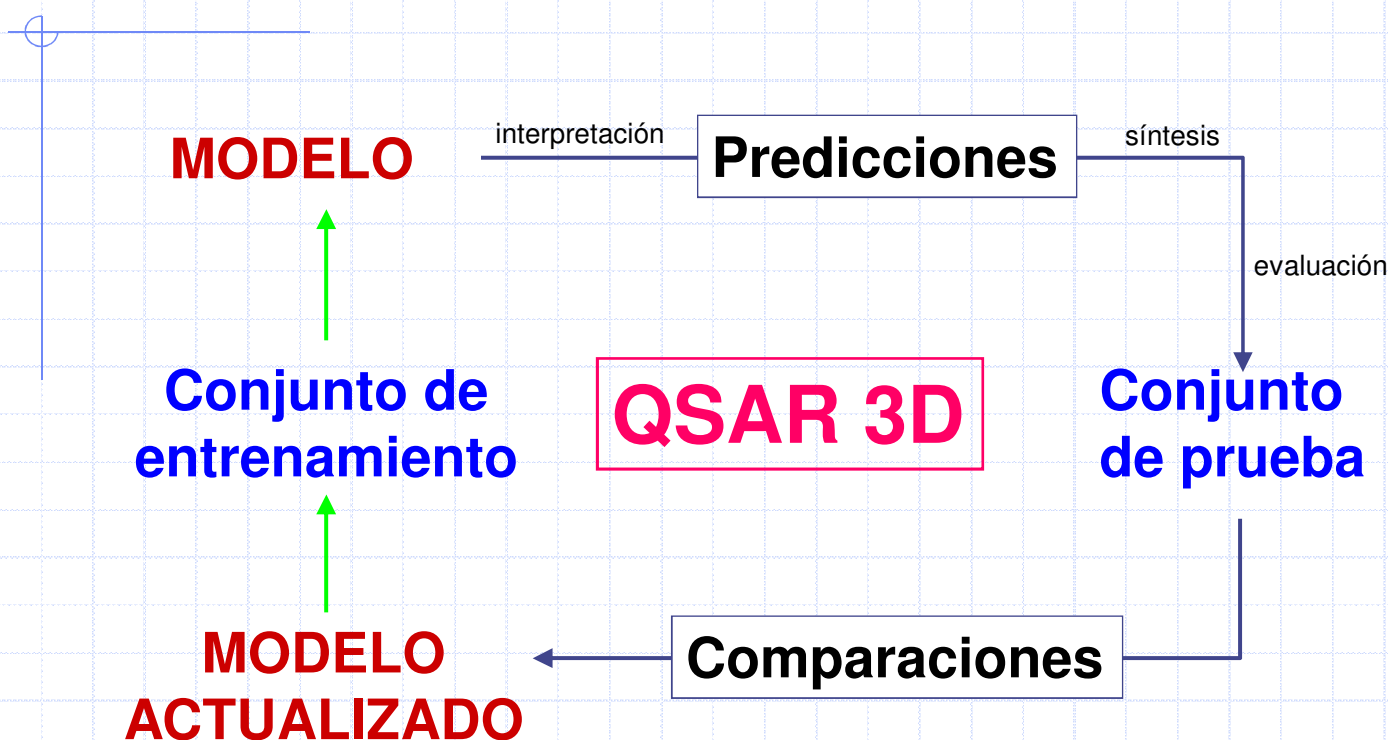
Predicciones

Análisis PLS
(Partial Least Squares)

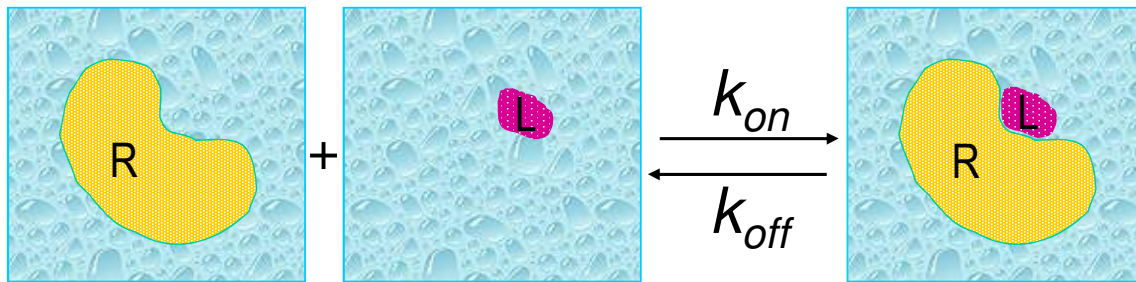
Ecuación
QSAR

$$\text{Actividad} = aS001 + bS002 + \dots + mS998 + nE001 + \dots + yE998 + z$$

Ciclo iterativo en un proceso de optimización de afinidad/actividad en Química Farmacéutica



ENERGÉTICA DE LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS



$$K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}} = \frac{[\text{Ligando}] [\text{Receptor}]}{[\text{Ligando-Receptor}]}$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta E_{\text{unión}} = E_{LR} - (E_R + E_L)$$

Primeros cálculos de energías de unión L:R

Br. J. Pharmac. (1979), **65**, 535–543

SPECIES DIFFERENCES IN THE BINDING OF COMPOUNDS
DESIGNED TO FIT A SITE OF KNOWN STRUCTURE IN ADULT
HUMAN HAEMOGLOBIN

C.R. BEDDELL, P.J. GOODFORD, D.K. STAMMERS & R. WOOTTON
Department of Biophysics & Biochemistry, The Wellcome Research Laboratories, Langley Court,
Beckenham, Kent, BR3 3BS

Multiple linear regression analysis shows that the free energies of interaction of the compounds with the haemoglobins may be predicted, to a first approximation, by **summing the number of ionic and covalent bonds** predicted for each effector-receptor combination, a reversible covalent bond contributing about twice as much energy (-6.78 kJmol^{-1}) as an ionic interaction (-3.14 kJmol^{-1})

Eq. (3)

$$\Delta G = -3.14n_i - 6.78n_c - 8.29$$

$$(\pm 0.30) \quad (\pm 0.68) \quad (\pm 1.37)$$

$$n = 29; \quad r = 0.928; \quad F_{2,26} = 81.15$$

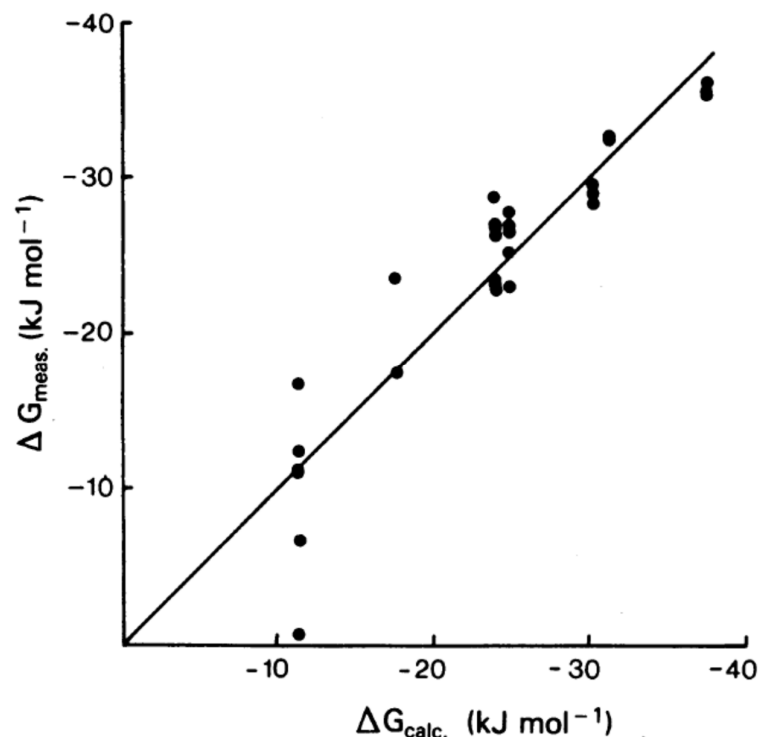


Figure 3 Plot of measured ΔG values against ΔG values calculated using equation (3).

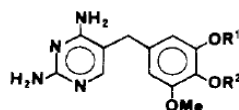
Receptor-Based Design of Dihydrofolate Reductase Inhibitors: Comparison of Crystallographically Determined Enzyme Binding with Enzyme Affinity in a Series of Carboxy-Substituted Trimethoprim Analogues[†]

Lee F. Kuyper,^{*,†} Barbara Roth,[†] David P. Baccanari,[†] Robert Ferone,[†] Christopher R. Beddell,[†] John N. Champness,[†] David K. Stammers,[†] John G. Dann,[†] Frank E. Norrington,[†] Dorothea J. Baker,[†] and Peter J. Goodford[†]

Wellcome Research Laboratories, Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, North Carolina 27709, and Wellcome Research Laboratories, Langley Court, Beckenham, Kent BR3 3BS, England. Received July 19, 1984



Table I. 2,4-Diamino-5-(3,4-disubstituted-5-methoxybenzyl)pyrimidines



no.	R ¹	R ²	yield, %	recrystn solvent ^b	mp, °C	formula	anal.
3	CH ₂ CO ₂ H	Me	91	A	261-263	C ₁₅ H ₁₃ N ₄ O ₅ ·H ₂ O	C, H, N
4	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Me	12	B	95-125 dec	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅ ·1/2H ₂ O	C, H, N
5	(CH ₂) ₃ CO ₂ H	Me	87	B	214-215	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ ·1/2H ₂ O	C, H, N
6	(CH ₂) ₄ CO ₂ H	Me	24	C	183-187	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₅ ·HCl	C, H, N, Cl
7	(CH ₂) ₅ CO ₂ H	Me	78	C	182-185	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₅ ·HCl	C, H, N, Cl
8	(CH ₂) ₆ CO ₂ H	Me	93	A	148-155	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₅	C, H, N
10	Me	(CH ₂) ₃ CO ₂ H	80	A	239-241	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₅	C, H, N
11	Me	(CH ₂) ₄ CO ₂ H	75	D	230-232	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₅ ·HCl	C, H, N, Cl
13	CH ₂ CO ₂ Me	Me	60	E	206-208	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅ ·1/5H ₂ O	C, H, N
14	(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	Me	54	F	127-128	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₅	C, H, N
15	(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	Me	40	F	122-124	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₅	C, H, N
16	(CH ₂) ₅ CO ₂ Me	Me	32	F	134-136	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₅	C, H, N
17	(CH ₂) ₆ CO ₂ Me	Me	43	G	210-213	C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₅ ·HCl	C, H, N, Cl
19	Me	(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	46	F	138-140	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₅	C, H, N
20	Me	(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	39	F	147-149	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₅	C, H, N

^a Yield of analytically pure product; usually the yield of a single run. ^b A, precipitated from alkali and washed thoroughly with water; B, water; C, methanol/diethyl ether; D, precipitated from alkali, treated with 1 equiv of 1 N HCl, and concentrated to dryness; E, methanol; F, acetone; G, ethanol.

Receptor-Based Design of Dihydrofolate Reductase Inhibitors: Comparison of Crystallographically Determined Enzyme Binding with Enzyme Affinity in a Series of Carboxy-Substituted Trimethoprim Analogues[†]

Lee F. Kuyper,^{*,†} Barbara Roth,[†] David P. Baccanari,[†] Robert Ferone,[†] Christopher R. Beddell,[†] John N. Champness,[†] David K. Stammers,[†] John G. Dann,[†] Frank E. Norrington,[†] Dorothea J. Baker,[†] and Peter J. Goodford[†]

Wellcome Research Laboratories, Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, North Carolina 27709, and Wellcome Research Laboratories, Langley Court, Beckenham, Kent BR3 3BS, England. Received July 19, 1984

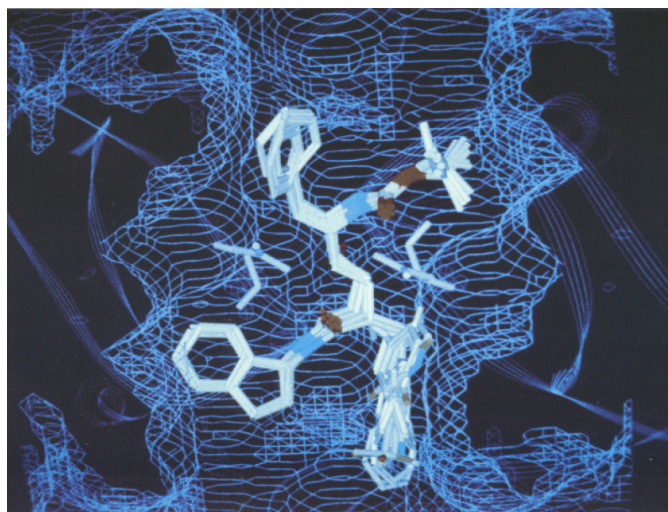
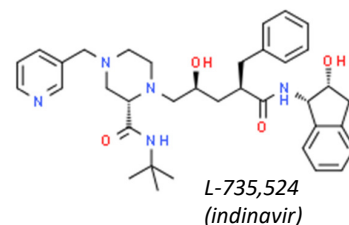
Conclusion

Three-dimensional molecular models of the *E. coli* DHFR-MTX complex were used to design analogues of TMP that show up to 55-fold higher affinity for the enzyme than does TMP. The predicted mode of binding was confirmed by X-ray crystallographic studies of TMP and two of these analogues in complex with *E. coli* DHFR. However, **the simple modeling procedures used for this successful effort in inhibitor design were inadequate to rationalize the affinity of chicken liver DHFR for the same series of inhibitors**, indicating a need for more rigorous modeling techniques as well as additional X-ray crystallographic work. Nonetheless, these results clearly demonstrate the usefulness of enzyme molecular modeling as a tool for inhibitor design.

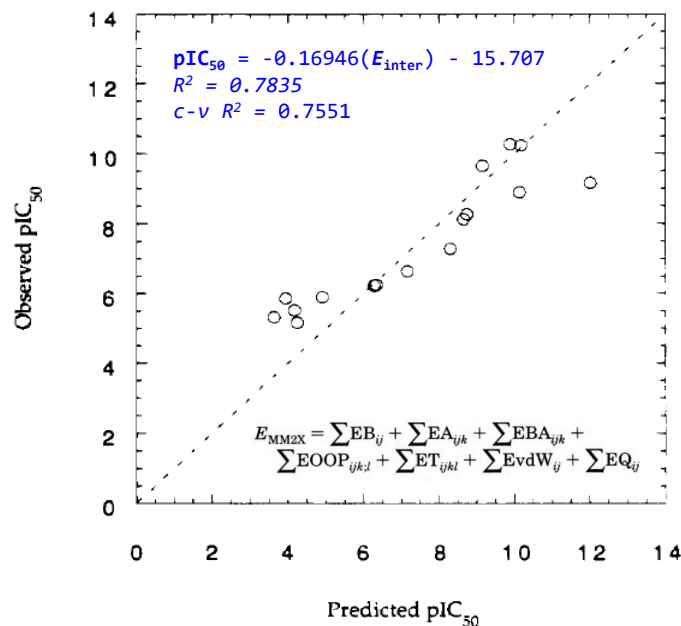
A Priori Prediction of Activity for HIV-1 Protease Inhibitors Employing Energy Minimization in the Active Site

M. Katharine Holloway,^{*,†} Jenny M. Wai,[†] Thomas A. Halgren,^{*,†} Paula M. D. Fitzgerald,[‡] Joseph P. Vacca,[§] Bruce D. Dorsey,[§] Rhonda B. Levin,[§] Wayne J. Thompson,[§] L. Jenny Chen,[§] S. Jane deSolms,[§] Neil Gaffin,[§] Arun K. Ghosh,[§] Elizabeth A. Giuliani,[§] Samuel L. Graham,[§] James P. Guare,[§] Randall W. Hungate,[§] Terry A. Lyle,[§] William M. Sanders,[§] Thomas J. Tucker,[§] Mark Wiggins,[§] Catherine M. Wiscourt,[§] Otto W. Woltersdorf,[§] Steven D. Young,[§] Paul L. Darke,[†] and Joan A. Zugay[†]

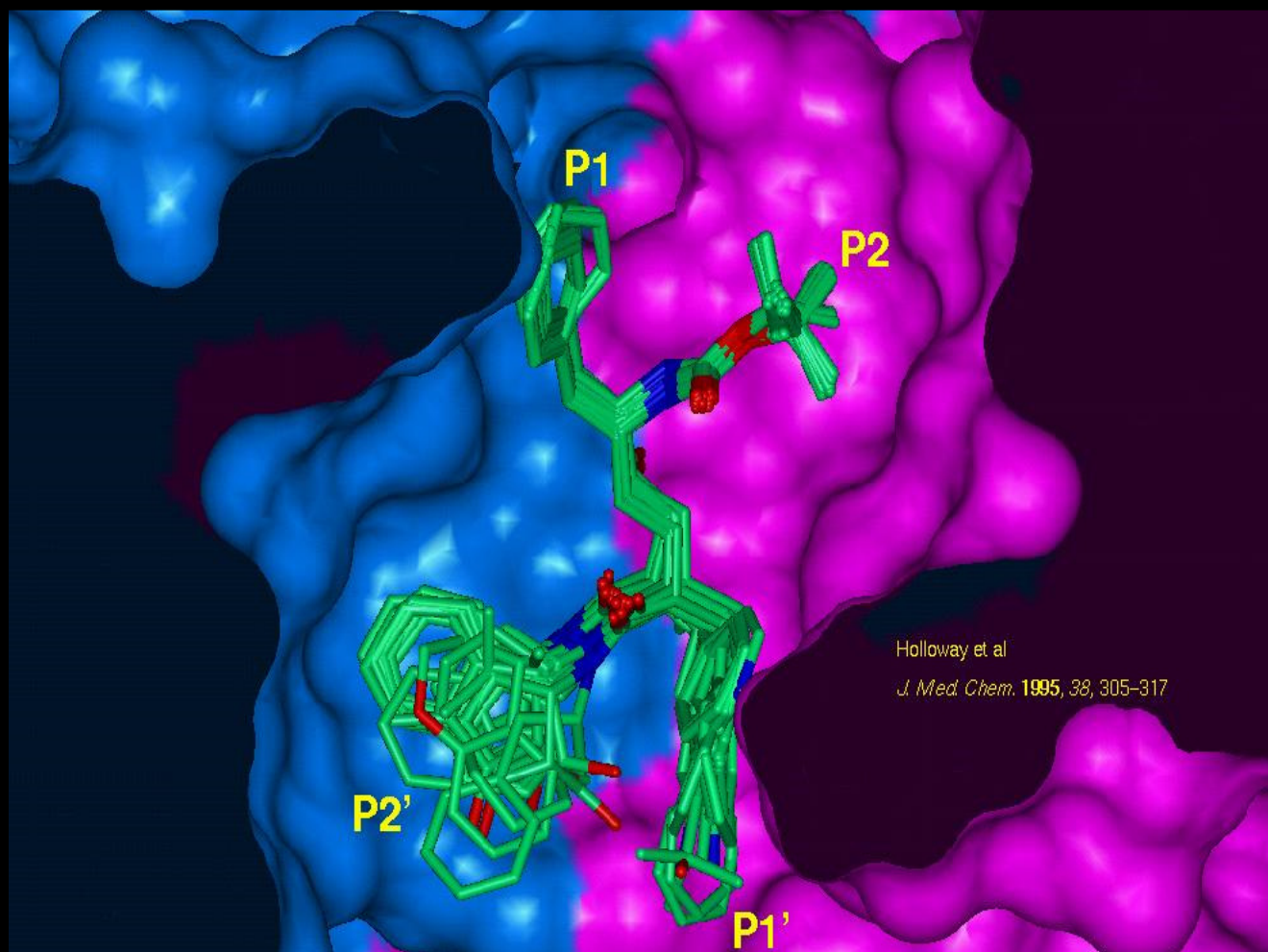
Departments of Molecular Systems, Biophysical Chemistry, Medicinal Chemistry, and Biological Chemistry, Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania 19486, and Rahway, New Jersey 07065



overlaid models of the training set inhibitors **1** and **3-18**
(modifications on P₁' substituent)



We have observed a high correlation between the intermolecular interaction energy (E_{inter}) calculated for HIV-1 protease inhibitor complexes and the observed in vitro enzyme inhibition. A training set of 33 inhibitors containing modifications in the P₁' and P₂' positions was used to develop a regression equation which relates E_{inter} and pIC_{50} . This correlation was subsequently employed to successfully predict the activity of proposed HIV-1 protease inhibitors in advance of synthesis in a structure-based design program. This included a precursor, **47**, to the current phase II clinical candidate, L-735,524 (**51**). The development of the correlation, its applications, and its limitations are discussed, and the force field (MM2X) and host molecular mechanics program (OPTIMOL) used in this work are described.



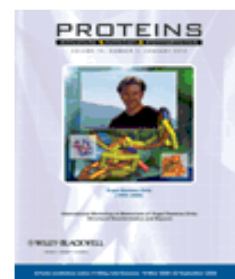
- ✓ Si se dispone de una serie de ligandos adecuadamente superpuestos
→ relaciones estructura-actividad en 3D:

Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)



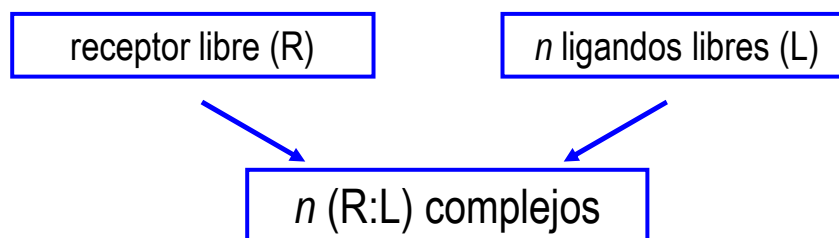
- ✓ Si se dispone de las estructuras 3D de una serie de complejos ligando-proteína (o se pueden modelar) → relaciones estructura-actividad en 3D:

Comparative Binding Energy (COMBINE) Analysis



Análisis COMBINE: Análisis Comparativo de Energías de Unión

FASE DE MODELADO



ETAPA DE REFINO

CÁLCULO Y PARTICIÓN DE LA ENERGÍA / [PRETRATAMIENTO DE LA MATRIZ]

$$\Delta U = E_{LR} - (E_L + E_R)$$

términos de energía de desolvatación (?)

descomposición de la energía

DERIVACIÓN DEL MODELO

$$\text{Actividad} = \sum_{i=1}^n w_i \Delta u_i^{sel} + C$$

Minimos Cuadrados Parciales (PLS) = proyección a variables latentes

- VALIDACIÓN DEL MODELO:**
- validación cruzada
 - permutación de los datos de actividad (*scrambling*)
 - números aleatorios

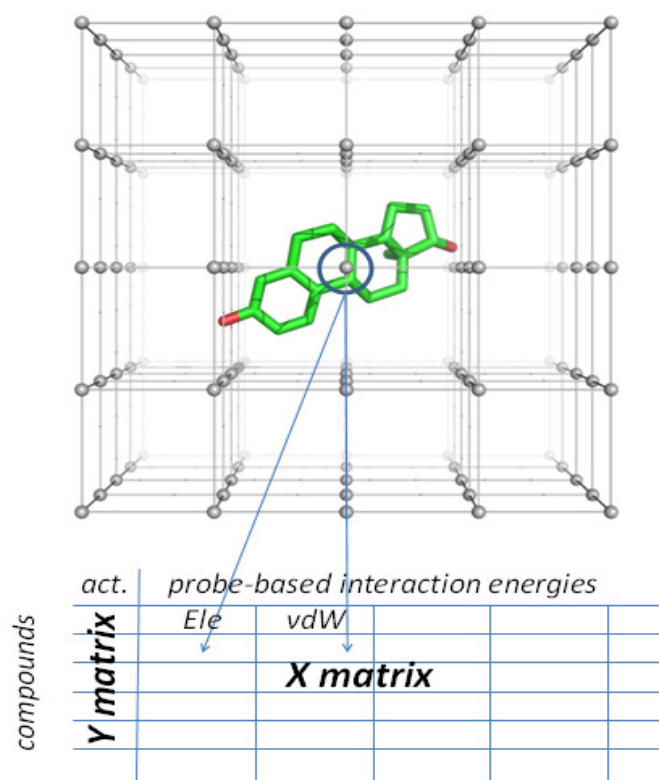
PREDICCIONES: evaluación del error

J. Med. Chem. 38(14):2681-91 (1995)

J. Med. Chem. 41(6):836-52 (1998)

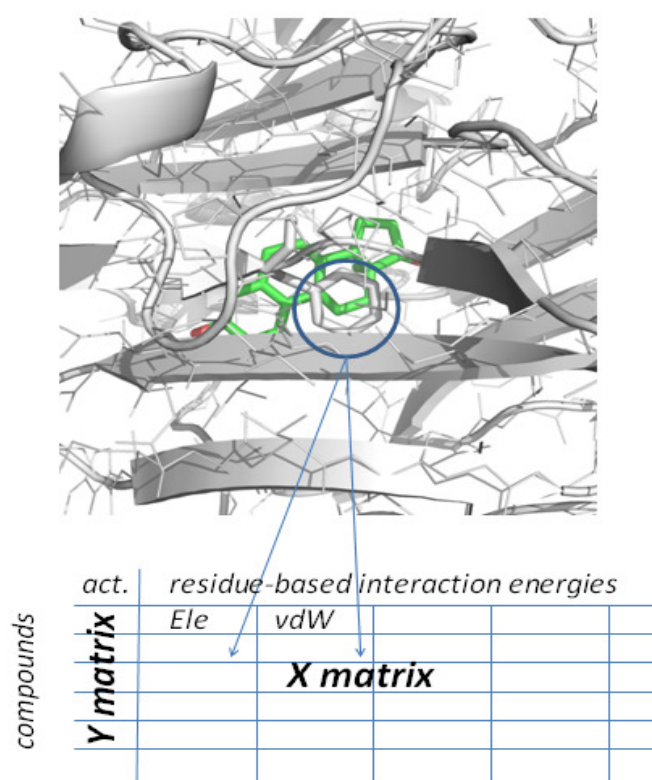
CoMFA

Ligand-based 3D grids

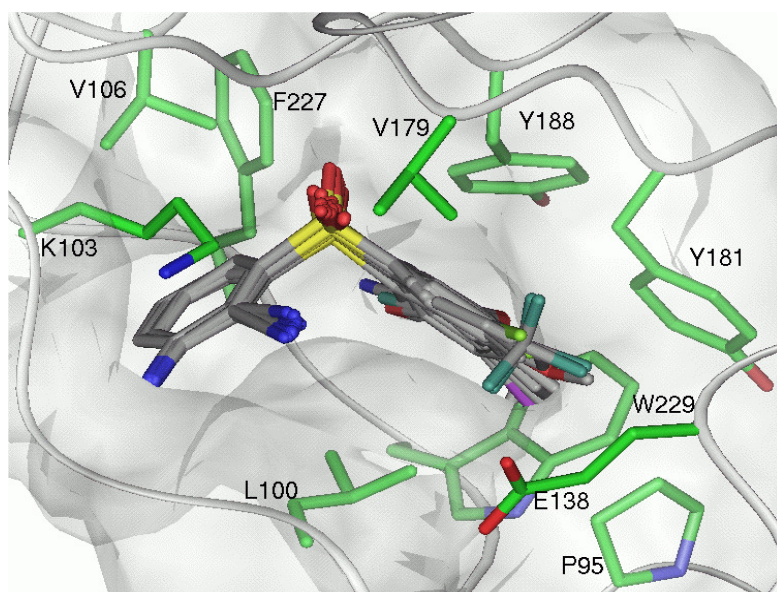


Análisis COMBINE

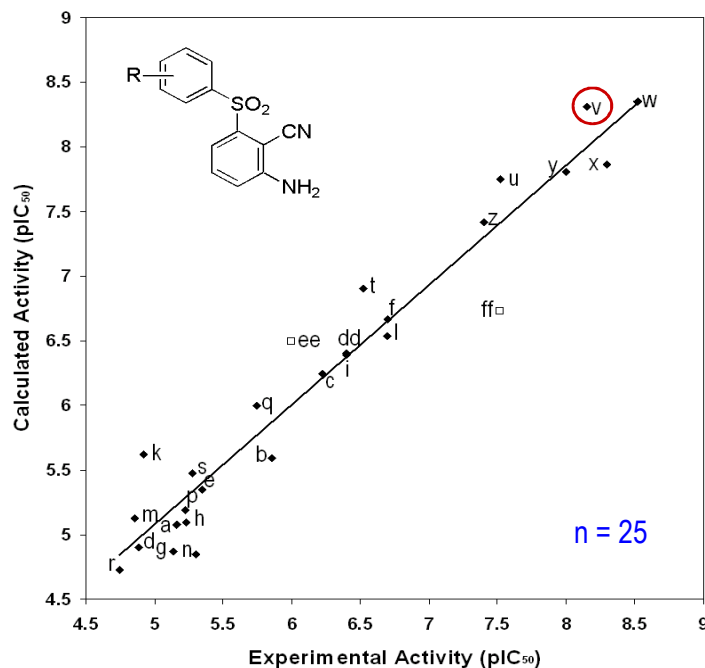
Ligand-Receptor 3D complexes



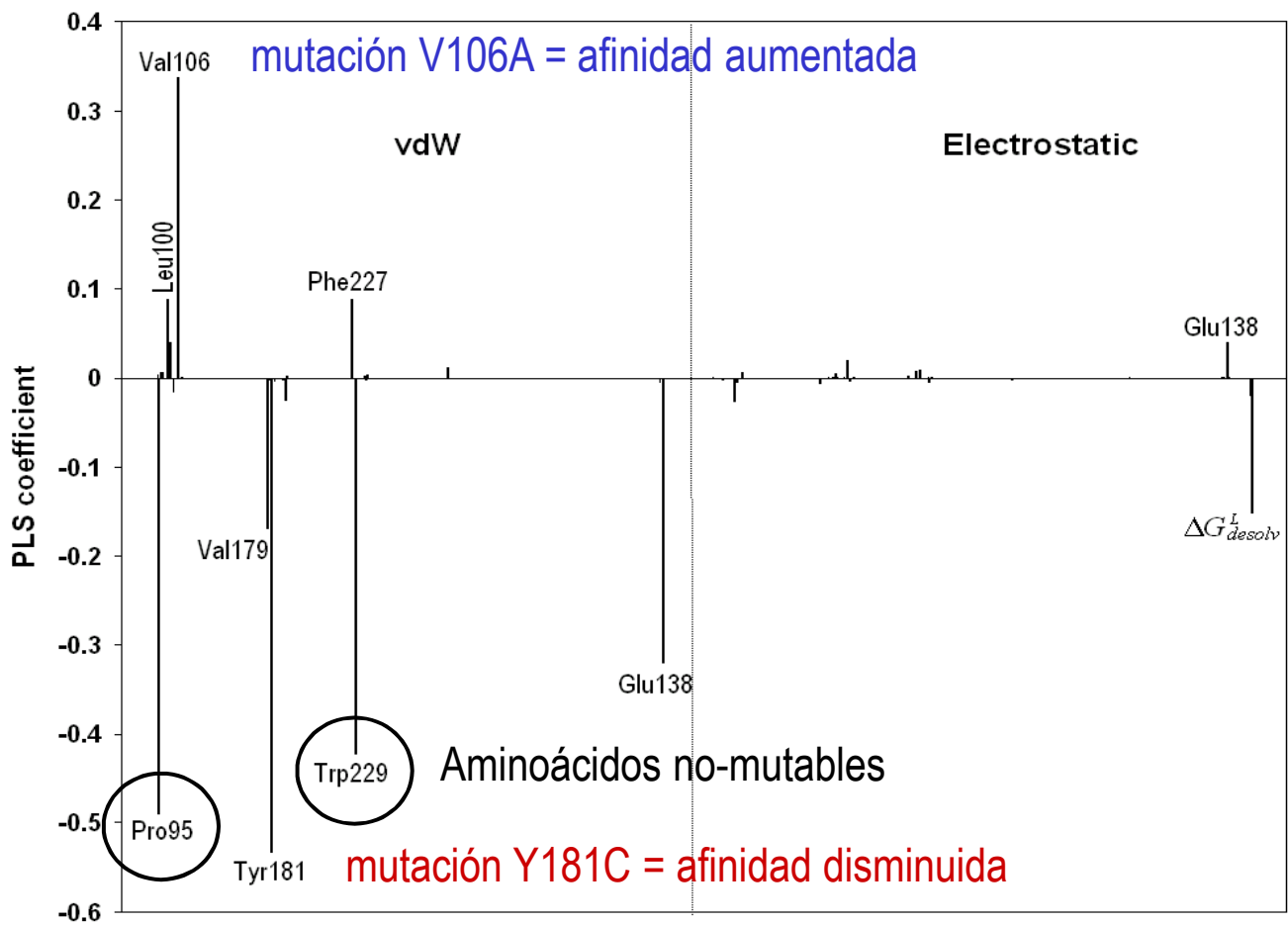
Identificación Quimiométrica de Mutaciones en la Transcriptasa Inversa del VIH-1 que Confieren Resistencia o Sensibilidad Aumentada a los Arilsulfonilbenzonitrilos



$$r^2 = 0.95; q^2 = 0.89; SDEP = 0.40 \text{ (3 PC)}$$



$$r^2 = 0.959 \quad q^2 = 0.851 \quad (n = 27; 4 \text{ PC})$$



Constante de Unión

$$\Delta K_d$$

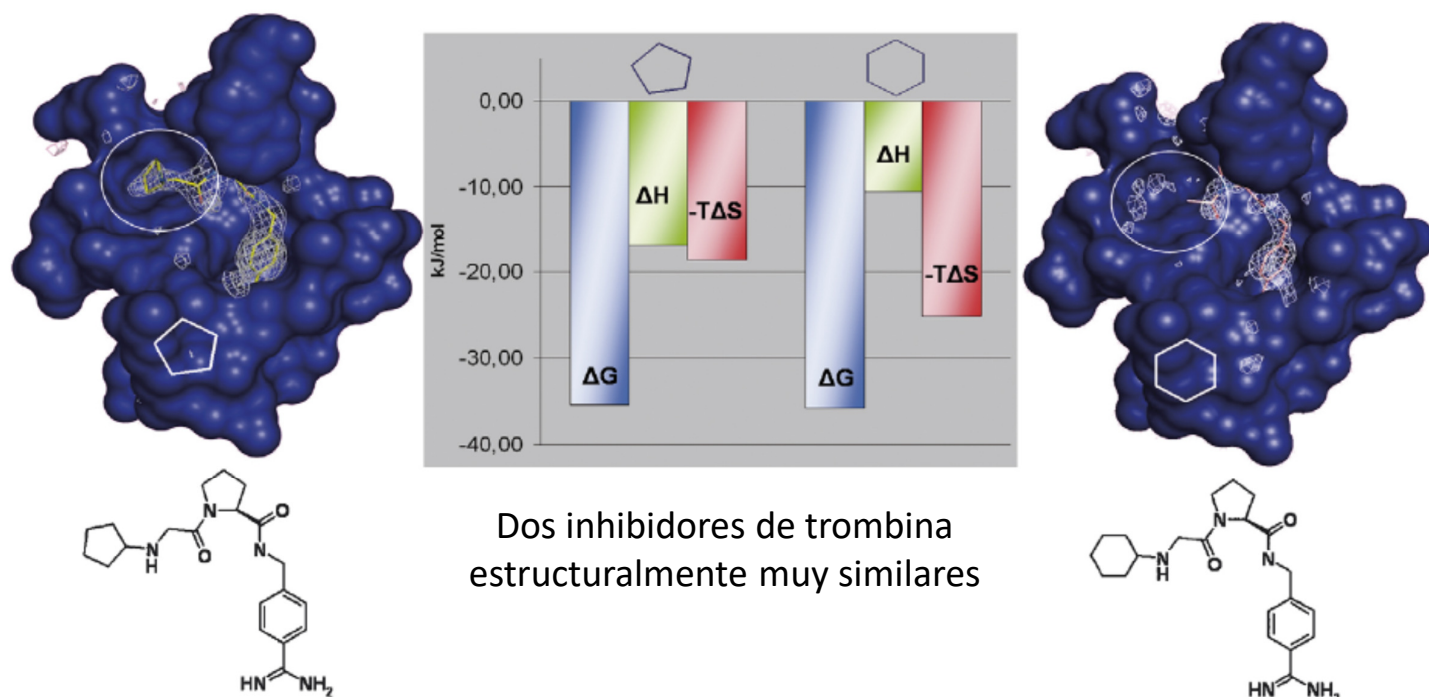
Energía de Unión

$$\Delta G \text{ (kcal/mol)}$$

2x	0.5
5x	1.0
13x	1.5
29x	2.0
68x	2.5
158x	3.0

$$\Delta G^\circ = 2.303 RT \log K_d$$

Las energías libres de unión de ligandos semejantes pueden presentar contribuciones entálpicas y entrópicas diferentes



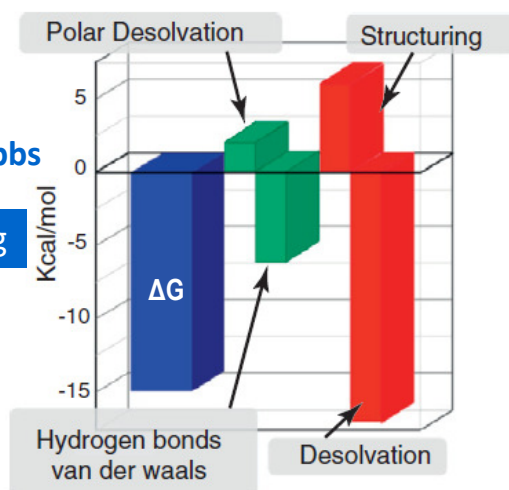
Dos inhibidores de trombina estructuralmente muy similares

Drug Discovery Today • Volume 11, Numbers 13/14 • July 2006

Contribuciones típicas a la 'firma termodinámica' en el diseño de fármacos

Cambio en energía libre de Gibbs

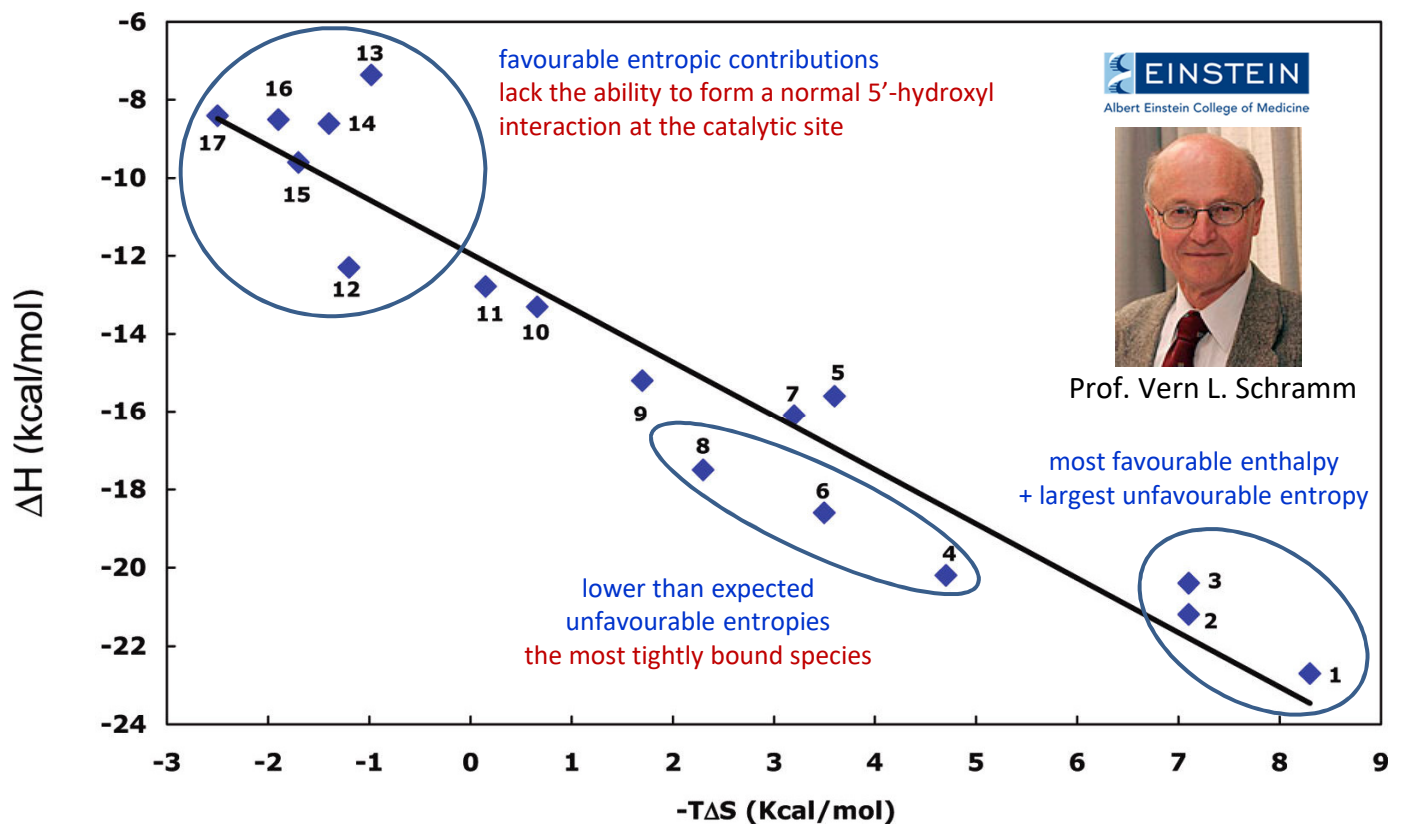
ΔG = Gibbs energy of binding



Drug Discovery Today

- **Interacciones entálpicas favorables (ΔH):** enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals.
- **Interacciones entálpicas desfavorables:** desolvatación de grupos polares.
- **Contribuciones entrópicas favorables ($T\Delta S$):** desolvatación de grupos polares y apolares **unfavorable**
- **Contribuciones entrópicas desfavorables:** estructuración de residuos proteicos o del propio ligando.

Compensación entalpía-entropía en la unión de inmucilinas a la primera subunidad de la Purina Nucleósido Fosforilasa trimérica humana



“SAR by NMR” Relación estructura-actividad mediante espectroscopía de RMN

Dr. Stephen Fesik

