

Química Medicinal (FARMACOQUÍMICA)

“Influencia de la estructura
química sobre la actividad
biológica”

Conocer.....

- Propiedades fisicoquímicas

Comprender.....

- Mecanismos de acción biológica
(farmacológica / toxicológica)

“Propiedades fisicoquímicas”

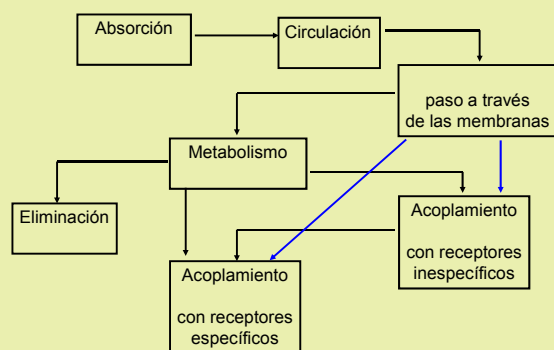
- Influencia de los grupos funcionales orgánicos presentes en una molécula sobre sus:
 - Propiedades ácido-base (pK_a)
 - Solubilidad en agua
 - Coeficiente de partición
 - Estereoquímica
 - Etc.

Propiedades ADME

- Contribuciones relativas de cada grupo funcional a las propiedades fisicoquímicas globales de la molécula
- Mejores agentes medicinales

“Relación estructura-actividad”

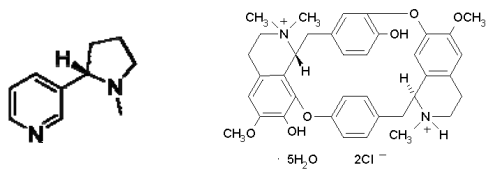
Procesos involucrados en la acción de un fármaco



Interacción fármaco-receptor

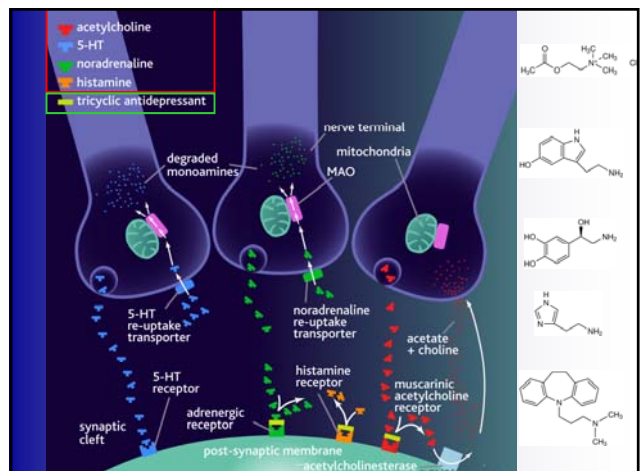
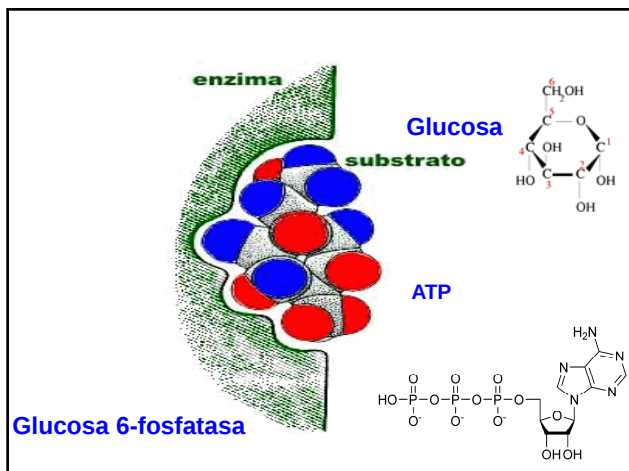
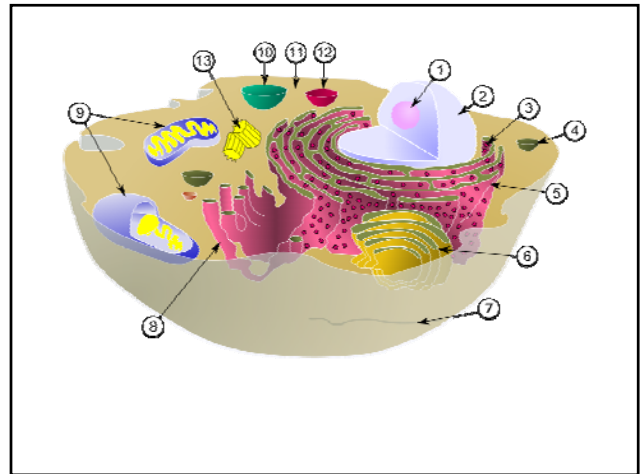
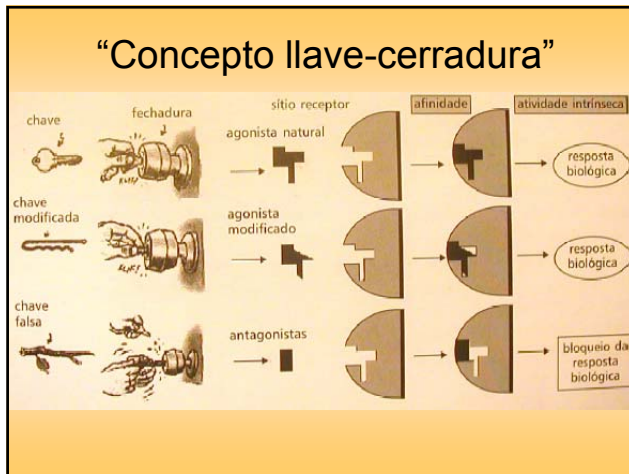


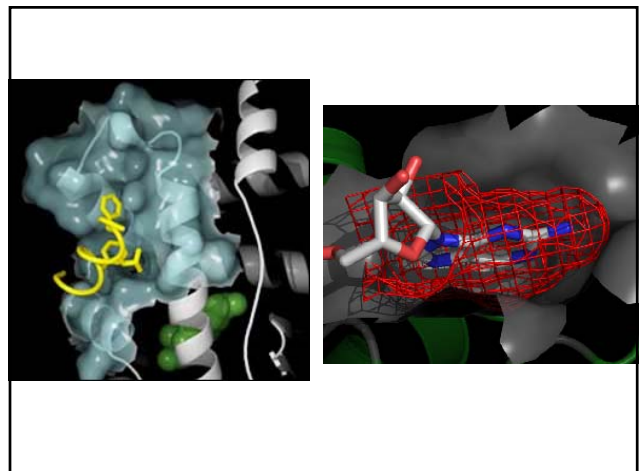
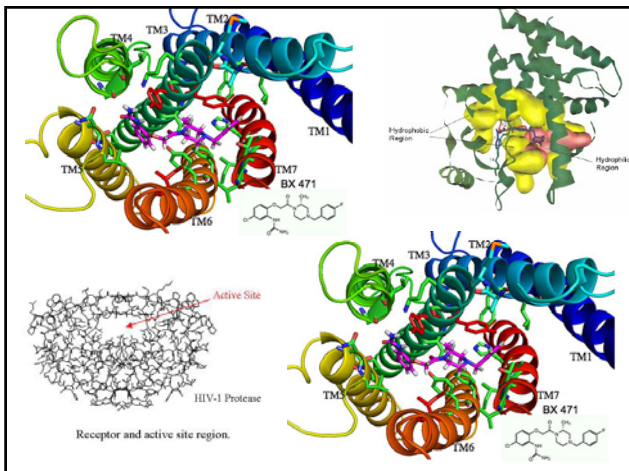
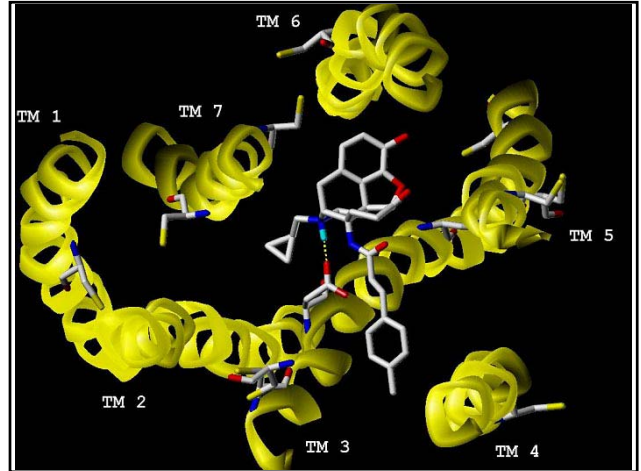
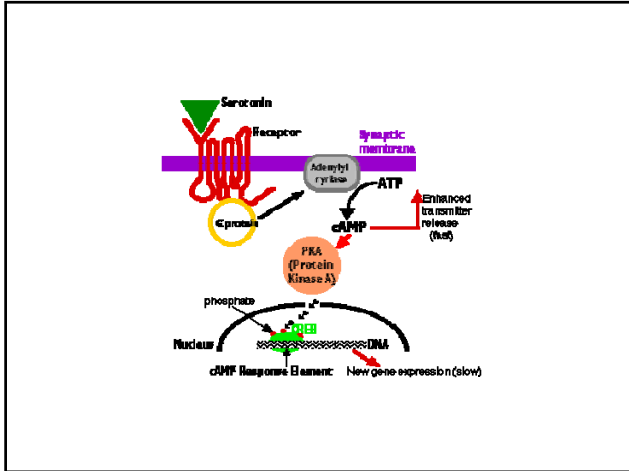
John Newport Langley
(1852-1925)



Paul Ehrlich
(1854 - 1915)



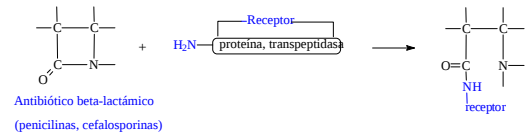




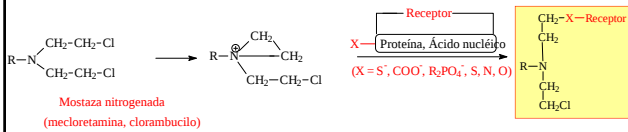
• Tipos de interacción fármaco-receptor

1. Covalente
2. Iónico
3. Ion-dipolo
4. Puentes de hidrogeno
5. Transferencia de carga (interacción catión-pi)
6. Hidrofóbica
7. Interacción de Van der Waals

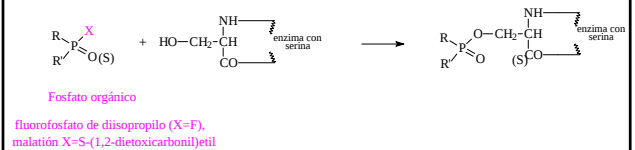
ACILACIÓN



ALQUILACIÓN



FOSFORILACIÓN



Enlaces no covalentes de importancia

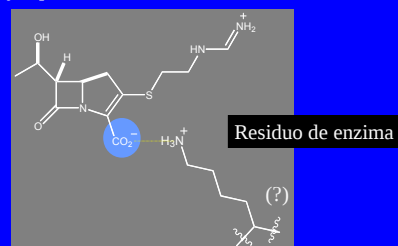
Tipo de enlace	Fuerza de enlace (kcal/mol)	Dependencia de la distancia
Iónico	5	$1/r$
Iónico reforzado	10	-
De hidrógeno	1 - 7	-
Ion-dipolo	1 - 7	$1/r^2$
Dipolo-Dipolo (Keesom)	1 - 7	$1/r^3$
Van der Waals*	0,5 - 1	$1/r^4 - 1/r^6$

*Incluye las fuerzas de London (dipolo inducido-dipolo inducido) y las de Debye (dipolo-dipolo inducido).
 r = distancia entre los centros de atracción (es decir, dos centros de carga, o un centro cargado y otro dipolar)

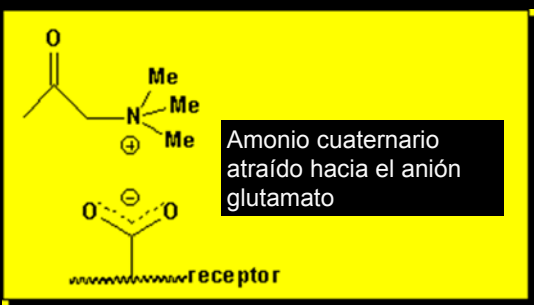
Interacciones iónicas

- Interacción electrostática fuerte (5-10 kcal/mol)
- Fuerzas atractivas considerables
- Responsable de la orientación relativa del fármaco a su sitio de unión

Ejemplo:



Otro Ejemplo:
 Acetilcolina



Fármacos extensamente ionizados a pH 7,4

Fármacos ácidos ($-XH \rightleftharpoons -X^- + H^+$)	pKa	Porcentaje de ionización (forma aniónica)
Bencilpenicilina (abtibiótico)	2,76	100,00
Ácido acetilsalicílico (analgésico)	3,49	99,99
Sulfadiazina (antibacteriano)	6,48	89,27
Fenobarbital (depresor del SNC)	7,41	49,43
Fármacos básicos ($R_3N: + H^+ \rightleftharpoons R_3NH^+$)	pKa	Porcentaje de ionización (forma catiónica)
Atropina (bloqueador colinérgico)	9,65	99,44
Efedrina (simpaticomimético)	9,36	98,92
Cocaína (anestésico local)	8,41	91,10
Clociclicina (antihistamínico)	8,15	84,90
Quinina (antimalárico)	8,00	79,92
Morfina (analgésico)	7,87	74,69
Fármacos de amonio cuaternario (100% ionizados)		
Cloruro de tubocurarina (curarizante)		
Cloruro de betanecol (colinérgico)		
Cloruro de hexametonio (bloqueador ganglionar)		
Metilbromuro de atropina (bloqueador colinérgico)		
Cloruro de benzalconio (bacteriostático)		

Henderson-Hasselbach

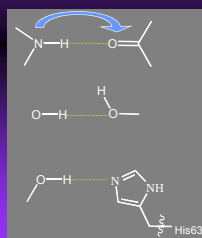
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Algunos grupos muy ionizados presentes en los receptores

Grupos ácidos ($-\text{XH} \rightleftharpoons -\text{X}^- + \text{H}^+$)	pK_a	Porcentaje de ionización (forma aniónica)
α -carboxilo (terminal)	1,8 - 2,4	100
β -carboxilo (ácido aspártico)	3,7	99,98
γ -carboxilo (ácido glutámico)	4,3	99,92
Fosforilo primario (terminal)	0,7 - 1,0	100
fosforilo secundario	5,9 - 6,0	96,93 - 96,17
Grupos básicos ($\text{R}_3\text{N} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{R}_3\text{NH}^+$)	pK_a	Porcentaje de ionización (forma catiónica)
guanidinio (arginina)	12,5	100
ϵ -amonio (lisina)	10,5	99,92
N de amida (glutamina)	9,1	98,04
N de amida (asparagina)	8,8	96,17
α -amonio (terminal)	7,5 - 10,3	55,73 - 99,87

Interacciones de enlazamiento de Hidrógeno (no iónica/neutra)

- Fuerza del enlace de hidrogeno es dependiente de la distancia
- Balance en la energía de solvatación/desolvatación
- No son enlaces covalentes
- Puede variar de 0.5 – 7 kcal/mol, dependiendo del entorno del enlazamiento
- Distancia entre heteroátomos es ~2.2 – 3.5 Å



Restos de aminoácidos capaces de interactuar vía enlaces de hidrógeno (receptores)

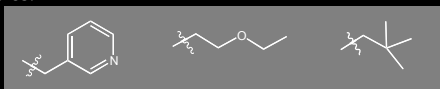
Grupos aceptores de protones	Aminoácido(s)	Ejemplo
Carboxilo	Ácido aspártico	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^- \cdots \text{HX}$
Sulfuro	Ácido glutámico	$\text{R}-\text{S}^- \cdots \text{HX}$
	Metionina	
	Cistina	
Grupos dadores de protones		
Amino	Lisina	$\text{R}-\text{NH}_2^+ \cdots$
Guanidinio	Arginina	$\text{R}-\text{N}^+ \cdots$
Sulfhidrilo	Cisteína	$\text{R}-\text{SH} \cdots$
Imidazol	Histidina	$\text{R}-\text{N} \cdots$
Grupos aceptores y dadores de protones		
Amida	Asparagina	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \cdots$
	Glutamina	
Hidroxilo de alcohol	Serina	$\text{R}-\text{OH} \cdots$
	Treonina	
	Hidroxiprolina	
Hidroxilo de fenol	Tirosina	$\text{Ar}-\text{OH} \cdots$

Interacciones Hidrofóbicas/lipofílicas

- Interacciones no covalentes más importantes en ambientes acuosos.
- Enlazamiento de las regiones hidrofóbicas de ligandos en una región hidrofóbica produce una favorable ganancia en entropía
- Se producen a distancias más pequeñas que las interacciones iónicas
- El agua no se une fuertemente – adecuada energía de enlazamiento
- Pobre solubilidad, afecta formulación, distribución, vida media, etc.

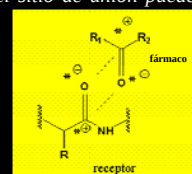
Lipofilicidad – importante para el transporte a través de las membranas

Ejemplos:

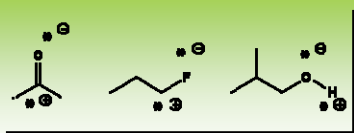


Interacciones de Van der Waals

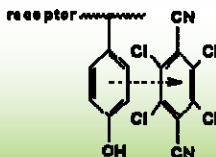
- Interacciones íntimas
- Fuerzas de dispersión – fuerzas atractivas entre átomos a distancias muy pequeñas debido a dipolos atómicos
- Fuerzas repulsivas a distancias más pequeñas que las esferas de van der Waals de ambas moléculas
- Las interacciones son mucho más débiles (~0.5-1 kcal/mol) que otras interacciones electrostáticas
- Contactos íntimos (fuerzas atractivas) sobre una gran área superficial, (la interfase del ligando y el sitio de unión pueden contribuir al enlazamiento)



OTRAS INTERACCIONES



ión - dipolo



Transferencia de carga (interacción catión-pi)