

DESARROLLO DE COMPUESTOS MULTI-DIANA PARA COMBATIR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Francisco Javier Pérez Areales

Grupo de investigación del Dr. Diego Muñoz-Torrero

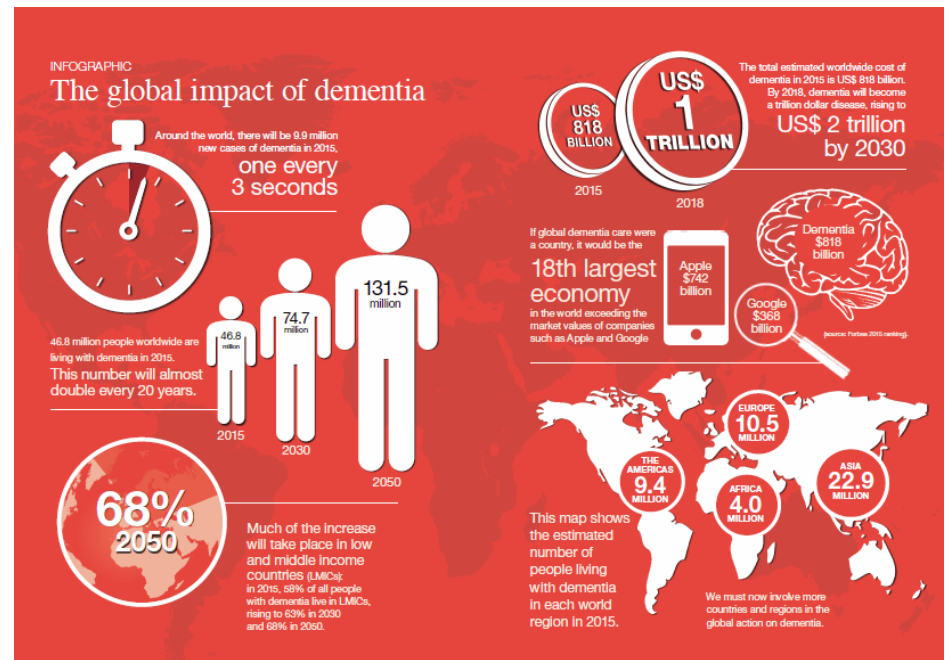
**Unidad de Química Farmacéutica, Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica,
Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación**

Barcelona, 19 de septiembre de 2017



Introducción

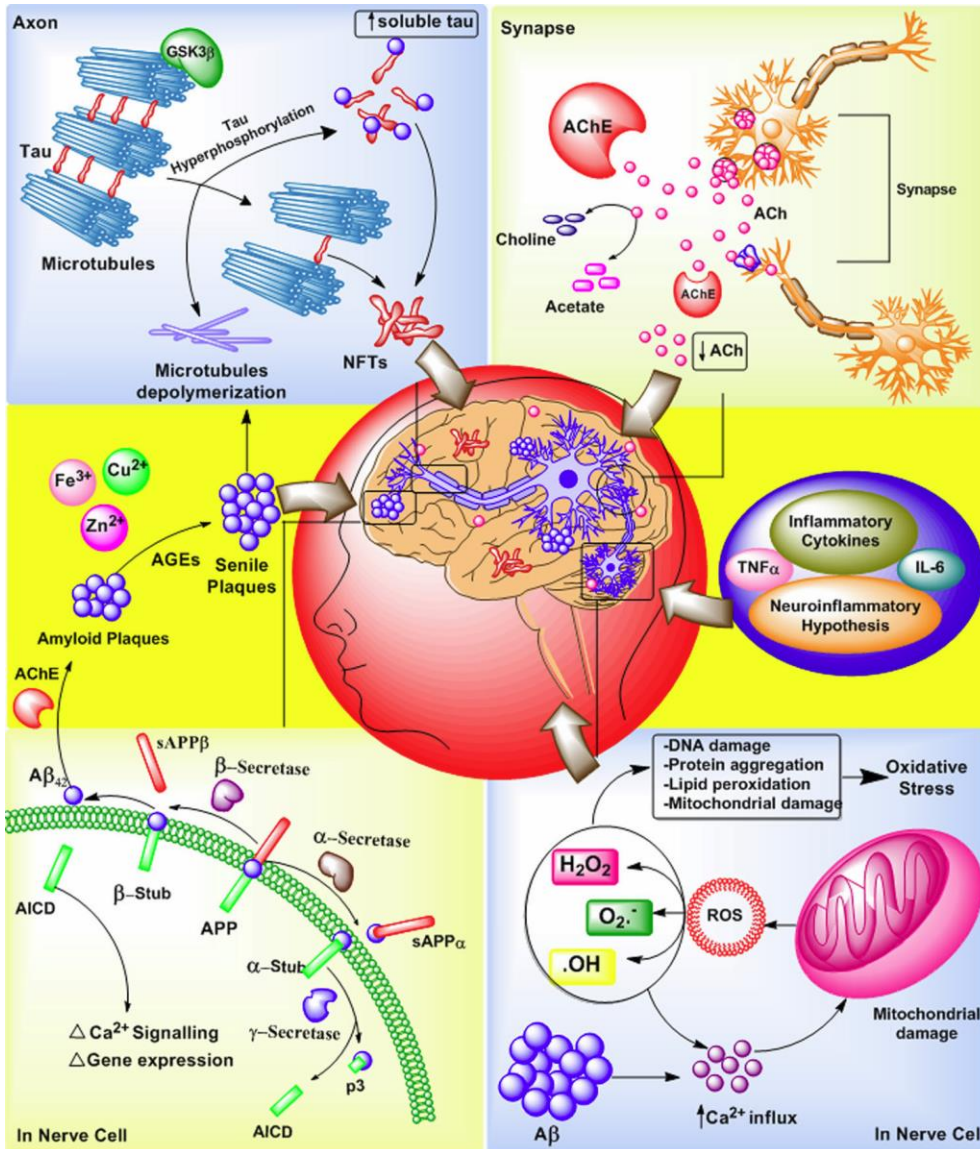
- La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal enfermedad neurodegenerativa y uno de los problemas de salud más importantes en países desarrollados.
- Más de **47 millones** de personas sufren demencia en el mundo, y se estima que se superen los **131 millones** en el 2050, a medida que la población envejece.
- La demencia también conlleva un enorme impacto económico, siendo su coste estimado de **\$818 billones** a nivel mundial.



- Los tratamientos actuales únicamente consiguen un alivio temporal de la sintomatología, pero no previenen, detienen o retrasan el progreso de la enfermedad.

World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia. *Alzheimer's Disease International*

Introducción








Enfermedad multifactorial

- Disfunción del sistema colinérgico
- Sobreactivación del sistema glutamatérgico
- Agregación del péptido β -amiloide (placas seniles)
- Agregación de la proteína *tau* (ovillos de degeneración neurofibrilar)
- Estrés oxidativo



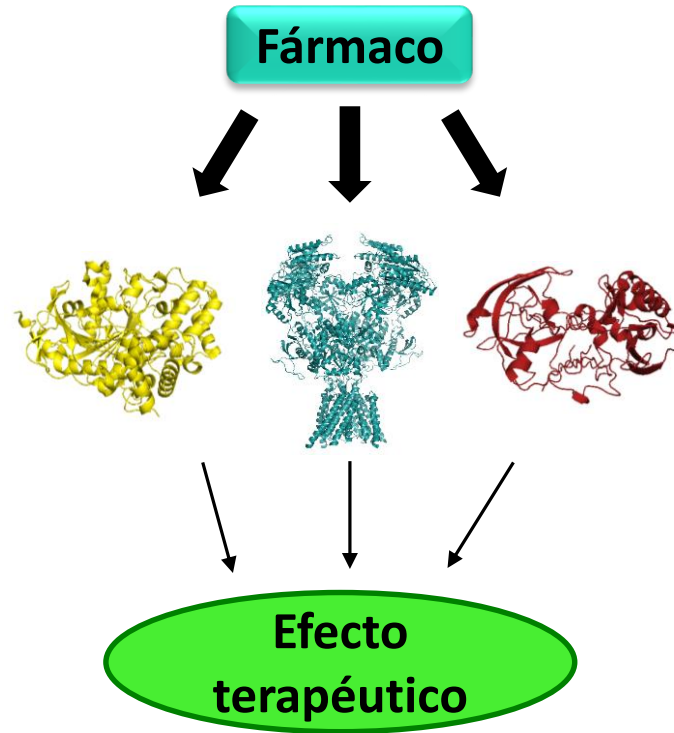
Enfermedad multifactorial

- | | | |
|---|--|--|
| Inhibidores de AChE |  | - Disfunción del sistema colinérgico |
| Antagonistas del receptor NMDA |  | - Disfunción del sistema glutamatérgico |
| Estrategias dirigidas al β-amiloide |  | - Agregación del péptido β -amiloide (placas seniles) |
| Estrategias dirigidas a la proteína <i>tau</i> |  | - Agregación de la proteína <i>tau</i> (ovillos de degeneración neurofibrilar) |
| Terapias antioxidantes |  | - Estrés oxidativo |

**Multiple-Medication
Therapy (MMT)**

**Multiple-Compound
Medication (MCM)**

**Multi-Target Directed
Ligands (MTDLs) o
Fármacos de acción
multi-diana**



- Farmacocinética más fácil para la optimización del perfil ADME
- Mayor eficacia por efecto sinérgico
- Mayor seguridad al reducir la posibilidad de efectos adversos e interacción farmacológica

Objetivos del grupo de investigación

Diseño, síntesis y evaluación farmacológica de compuestos obtenidos por hibridación molecular con distintos objetivos:

– Incrementar la potencia frente a una diana

- Huprinas

- Híbridos naftiridina–tacrina

– MTDLs contra una enfermedad multifactorial

- Híbridos rheína–huprina (1^a y 2^a generación)

Incrementar la potencia frente a una diana

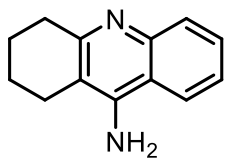
Disfunción colinérgica

- ↓ síntesis de ACh
- ↑ recaptación de ACh
- ↓ liberación de ACh
- ↓ metabolismo de ACh
- ↓ expresión de nAChRs

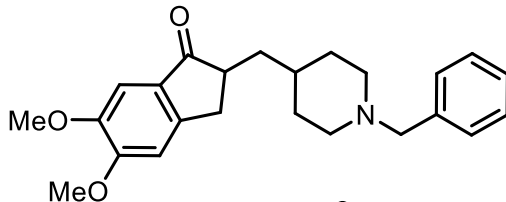


Déficit cognitivo y pérdida de memoria

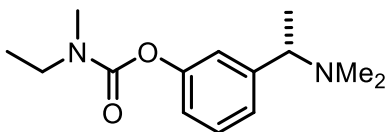
Inhibidores de AChE



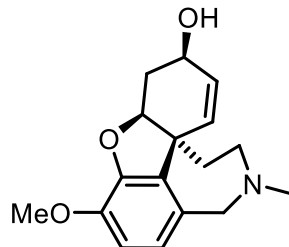
tacrina, 1



donepezilo, 2

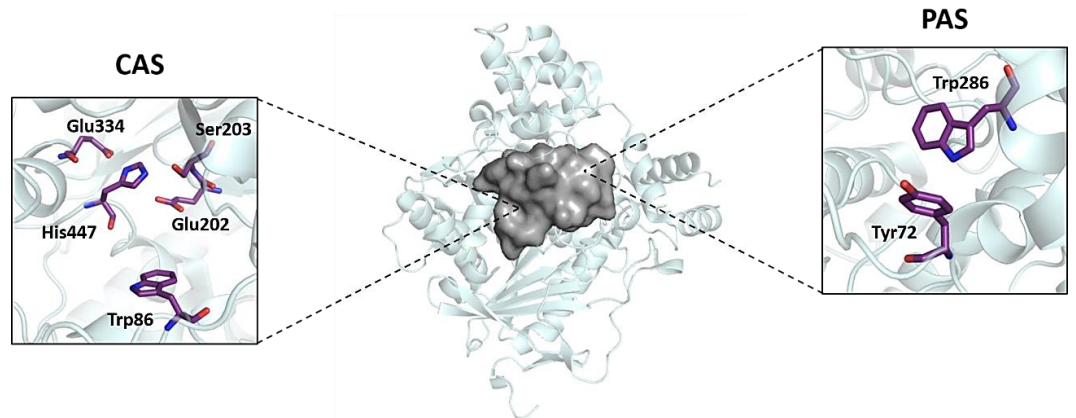


rivastigmina, 3

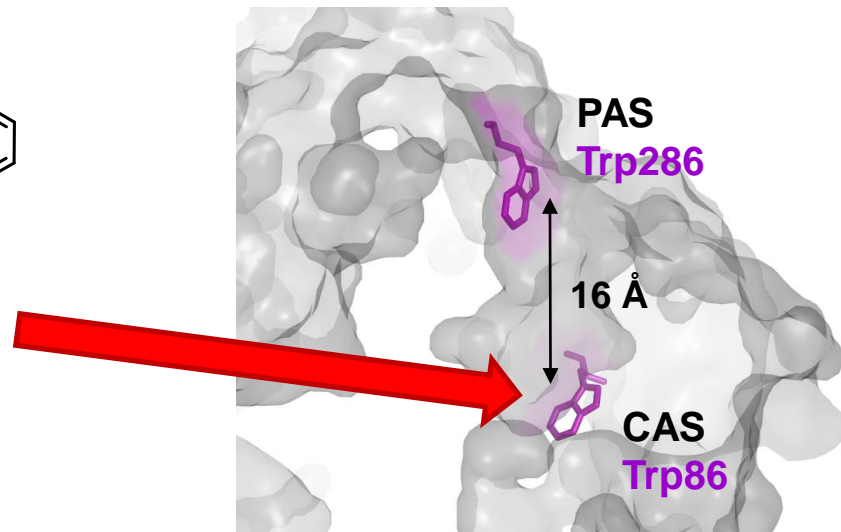


galantamina, 4

AChE



Estructura rayos-X de hAChE (PDB ID: 3LII) con detalle del CAS y el PAS

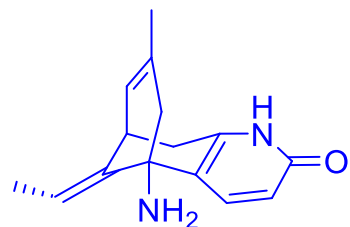


Dos sitios de unión de AChE

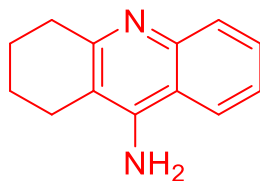
Incrementar la potencia frente a una diana

HUPRINAS

Incremento de la afinidad por AChE por aumentar las interacciones con el CAS



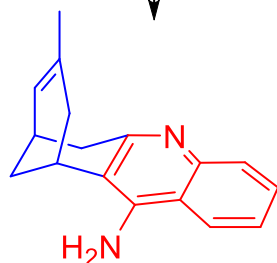
(-)-huperzina A, **5**
 IC_{50} (hAChE) = 260 nM



tacrine, **1**
 IC_{50} (hAChE) = 205 nM

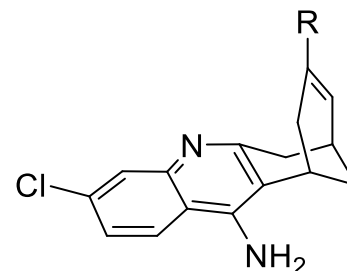
Drs. Pelayo Camps y
Diego Muñoz-Torrero

Molecular hybridization



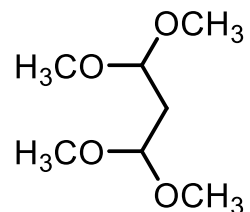
huperina modelo
 IC_{50} (hAChE) = 52 nM

Hit-to-lead

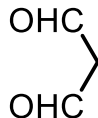
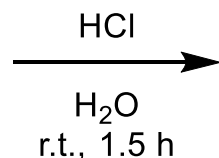


(-)-huperina Y, (-)-**6** (R = Me); IC_{50} (hAChE) = 0.32 nM
(-)-huperina X, (-)-**7** (R = Et); IC_{50} (hAChE) = 0.32 nM

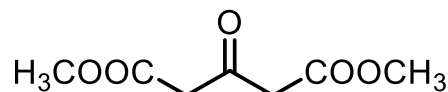
Incrementar la potencia frente a una diana



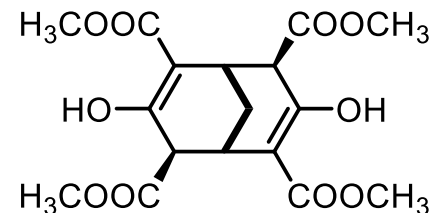
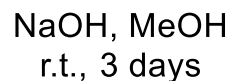
7



8

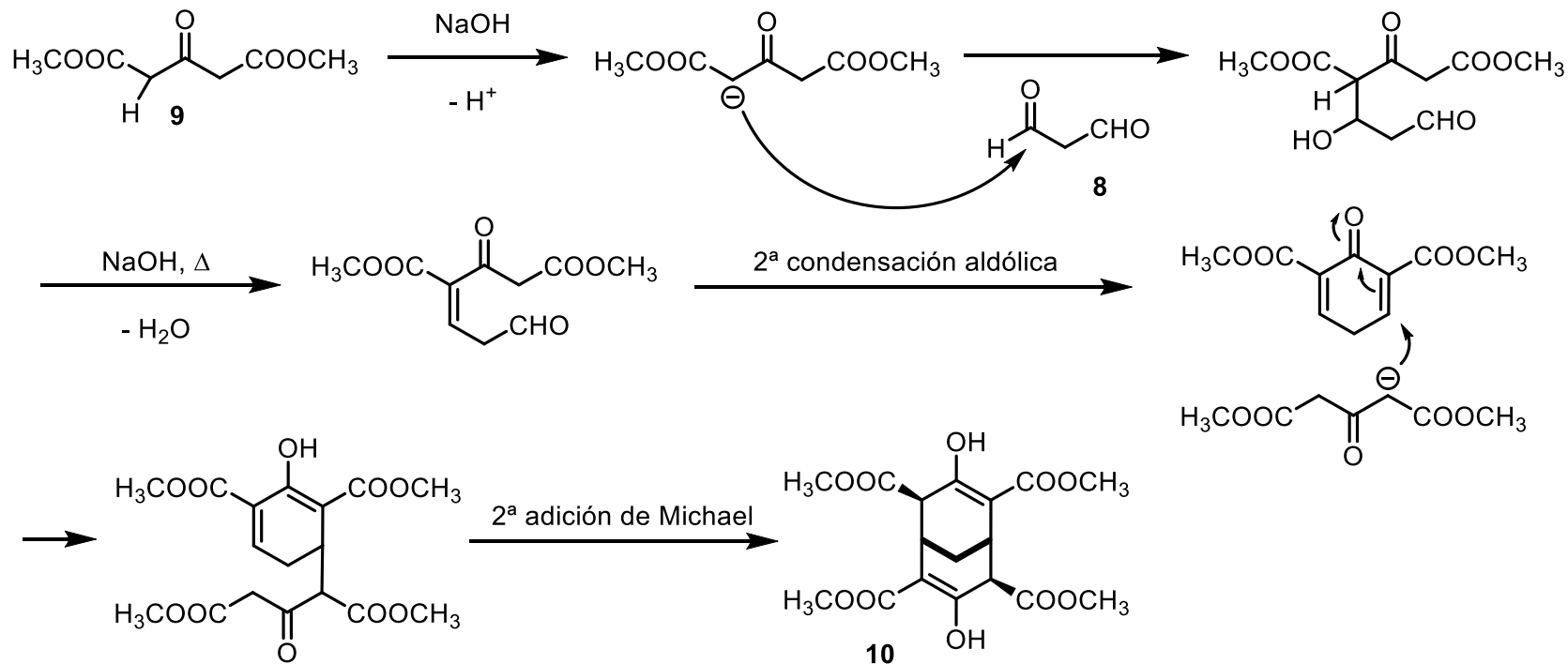


9



10 (41%)

Condensación de Weiss-Cook

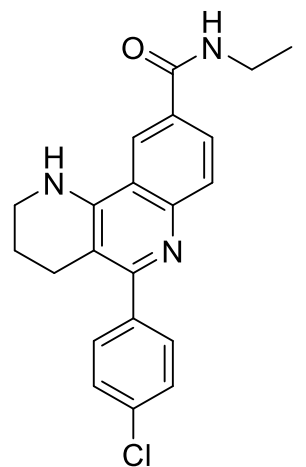
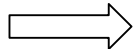
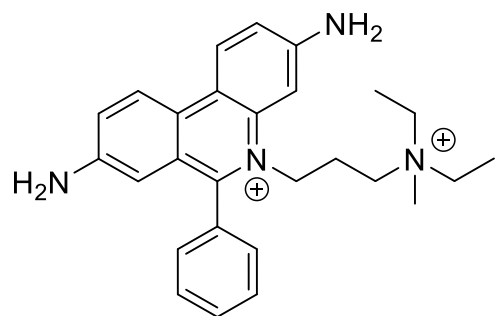
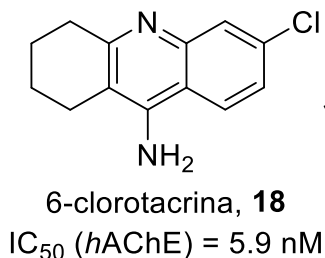
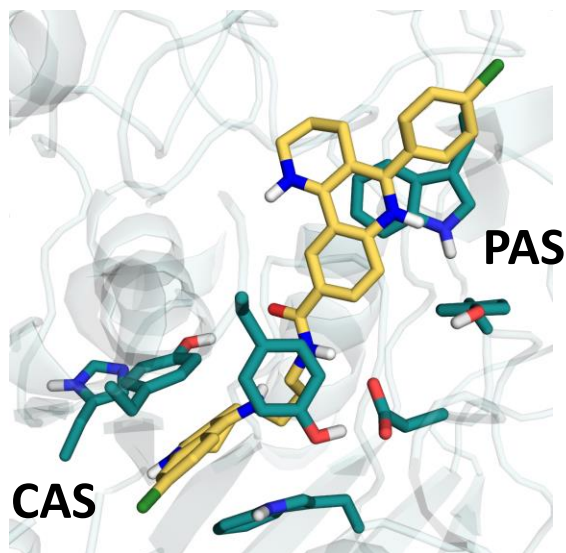


P. Camps *et al.* *Tetrahedron* **1996**, 52, 5867
A. Badia *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 427

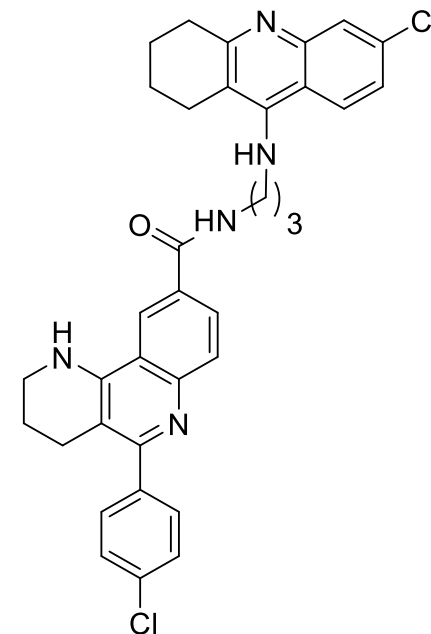
Incrementar la potencia frente a una diana

HÍBRIDOS BENZONAFTRIDINA-TACRINA

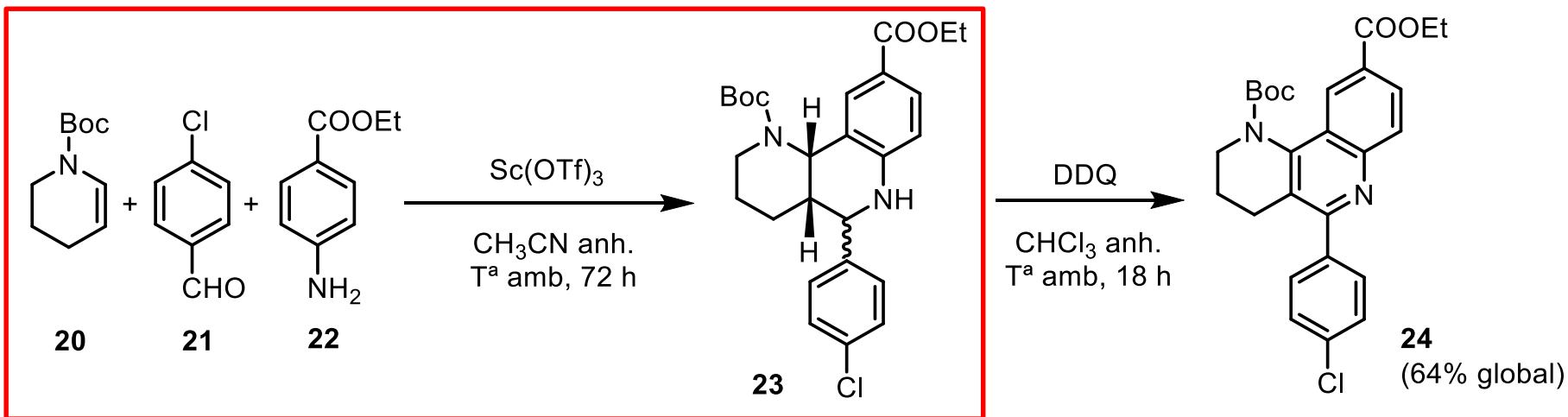
Incremento de la afinidad por AChE por sitio de unión dual



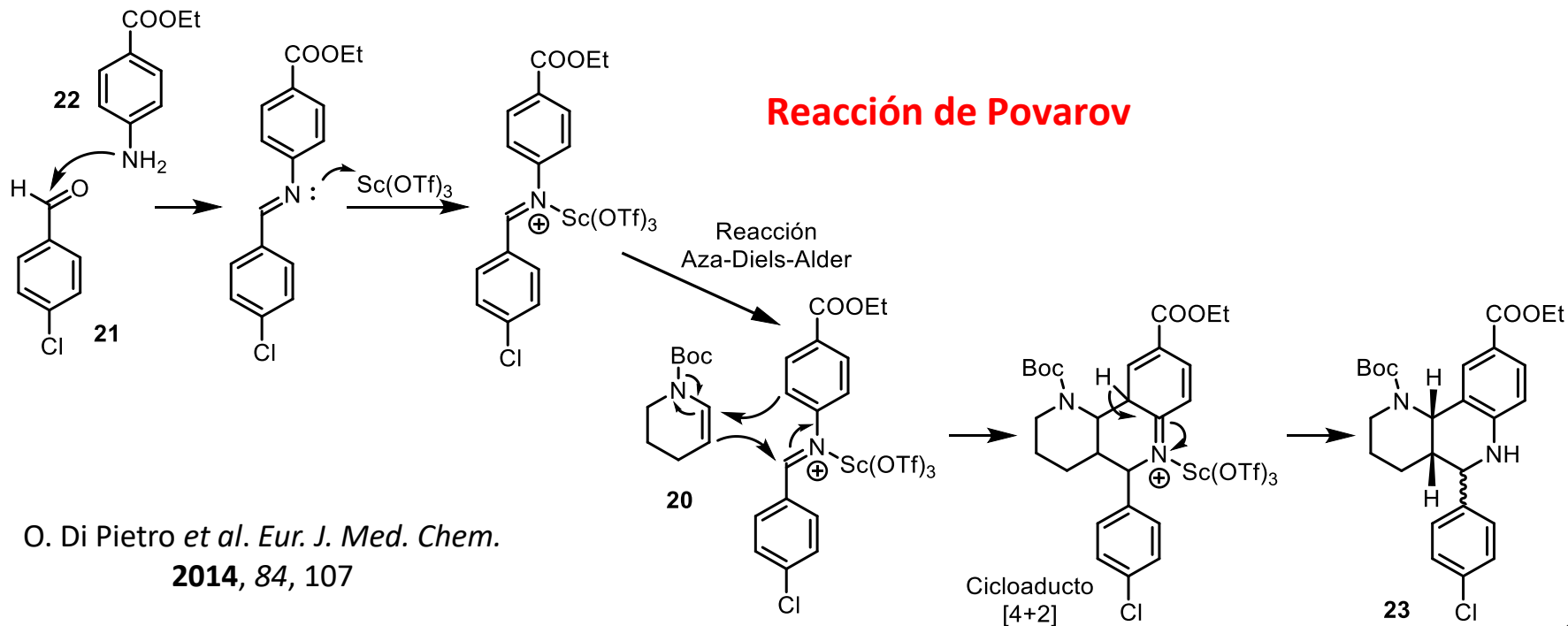
hybridization



Incrementar la potencia frente a una diana



Reacción de Povarov



Objetivos del grupo de investigación

Diseño, síntesis y evaluación farmacológica de compuestos obtenidos por hibridación molecular con distintos objetivos:

– Incrementar la potencia frente a una diana

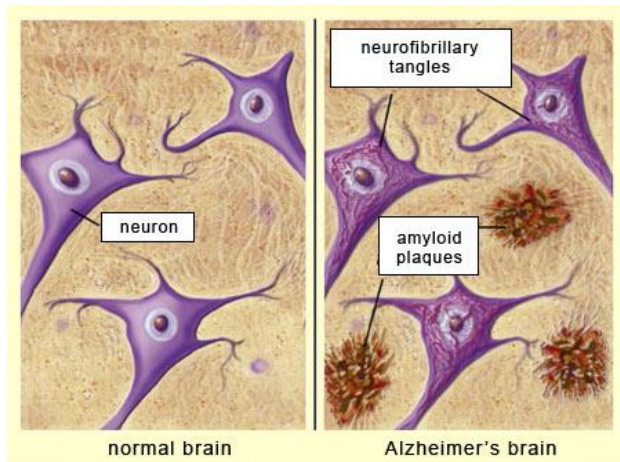
- Huprinas

- Híbridos naftiridina–tacrina

– MTDLs contra una enfermedad multifactorial

- Híbridos rheína–huprina (1^a y 2^a generación)

MTDLs contra una enfermedad multifactorial



<http://thebrain.mcgill.ca>

Hipótesis amiloide

Desequilibrio entre la producción y el aclaramiento del β -amiloide



Acumulación y agregación del β -amiloide



Daño neuronal y muerte celular

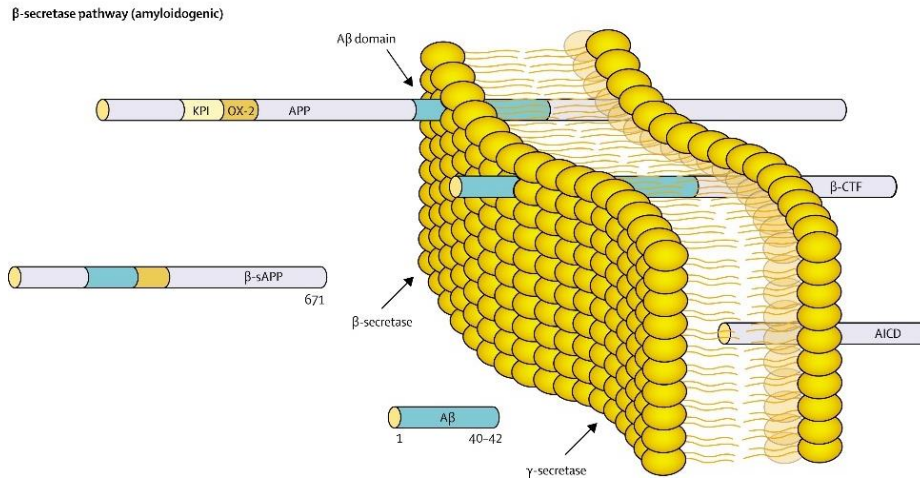
Signos histopatológicos

- **Placas seniles:** agregados del péptido β -amiloide
- **Ovillos de degeneración neurofibrilar:** agregados de la proteína *tau* hiperfosforilada

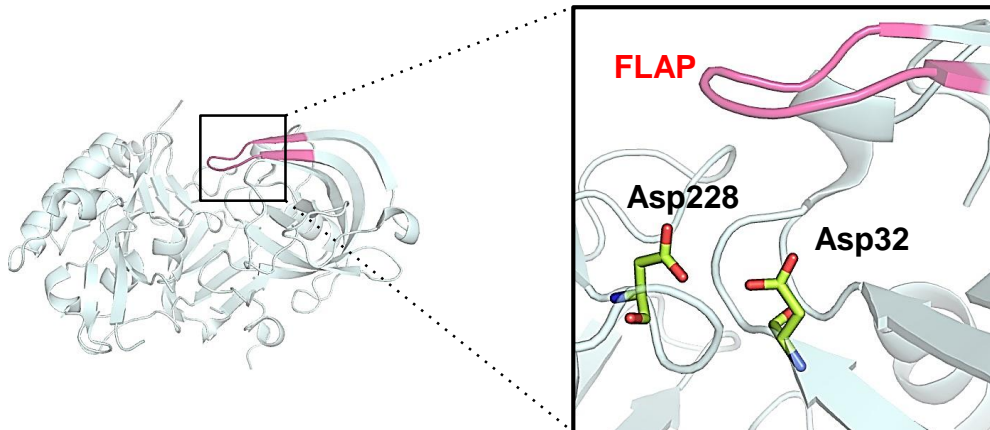


MTDLs contra una enfermedad multifactorial

Hipótesis amiloide



K. Blennow *et al. Lancet* 2006, 368, 387



BACE1 con detalle de la diada catalítica y el "flap"
(PDB ID: 1SGZ)

Ruta amiloidogénica

Escisión de la proteína precursora de amiloide por β - and γ -secretasa

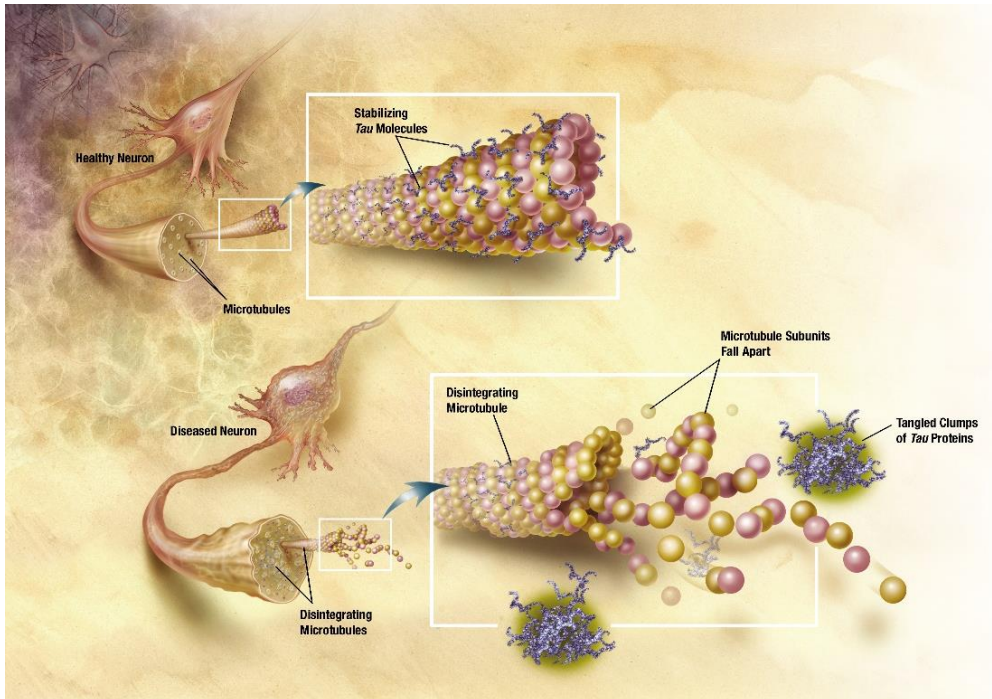


β -amiloide (altamente insoluble y con fuerte tendencia a agregarse)

Modulación de la producción de β -amiloide

Inhibidores de β -secretasa o BACE1

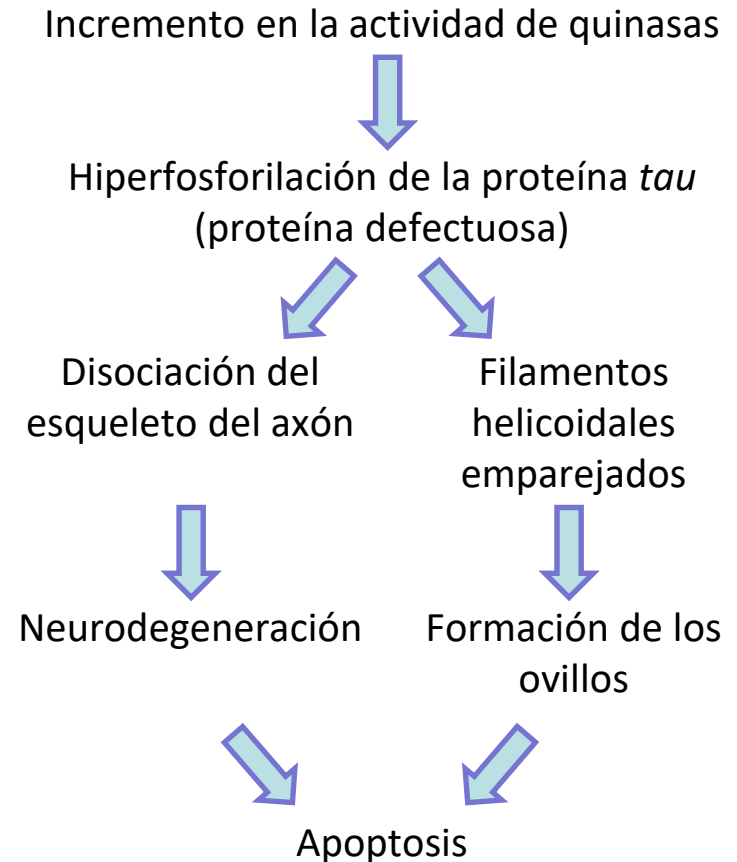
Hipótesis de la proteína *tau*



National Institute on Aging: <https://www.nia.nih.gov/>

**Inhibidores de la
agregación de la
proteína *tau***

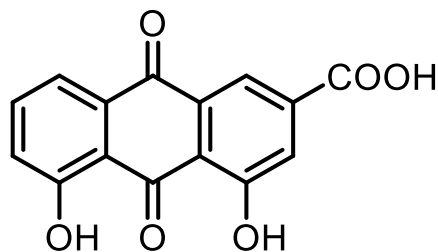
**Evitar la formación de ovillos
de neurodegeneración**



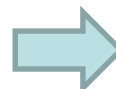
1ª GENERACIÓN DE HÍBRIDOS RHEÍNA-HUPRINA



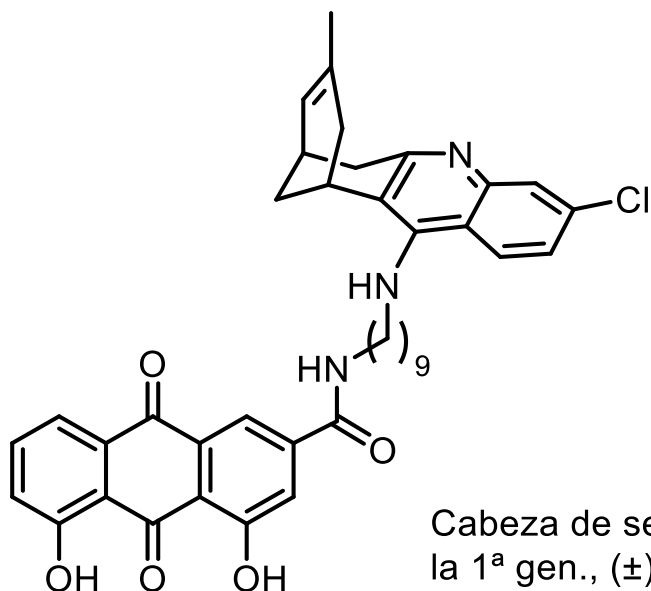
Rheum rhabarbarum (Ruibarbo)
www.botanickafotogalerie.cz



rheína, **25**



Las hidroxiantraquinonas mostraron propiedades anti-agregantes de la proteína *tau* con valores de IC_{50} en el rango micromolar bajo



Cabeza de serie de la 1ª gen., (±)-**26**



In vitro

$hAChE IC_{50} = 3.60 \text{ nM}$

$hBACE1 IC_{50} = 120 \text{ nM}$

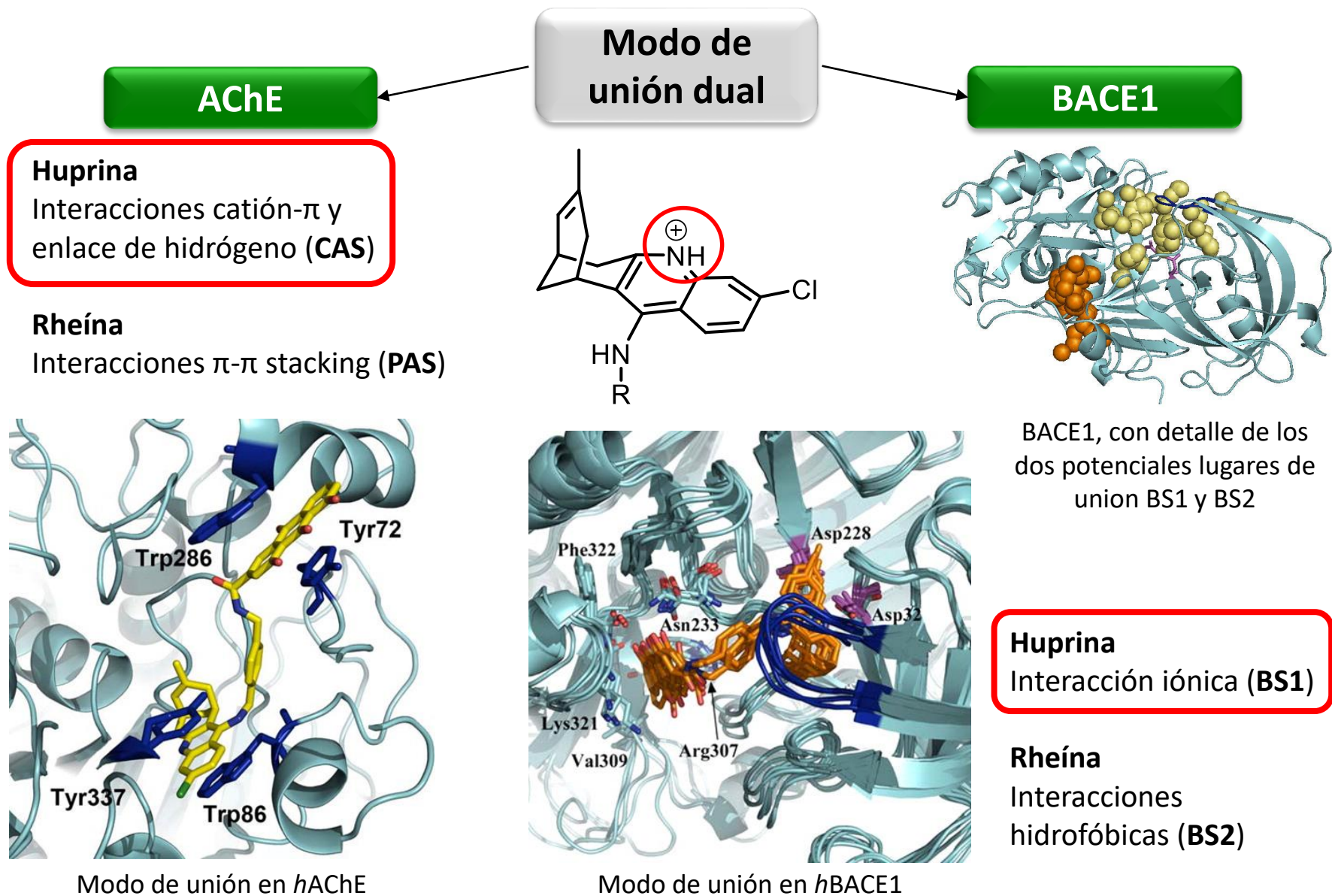
In vivo (intact *E. coli* cells)

30% de inhibición de la agregación de proteína *tau* a $10 \mu\text{M}$

In vivo (APP/PS1 mice)

Reducción del β -amiloide a nivel central

MTDLs contra una enfermedad multifactorial

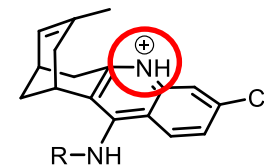


MTDLs contra una enfermedad multifactorial

Qué se pretende con una segunda generación?

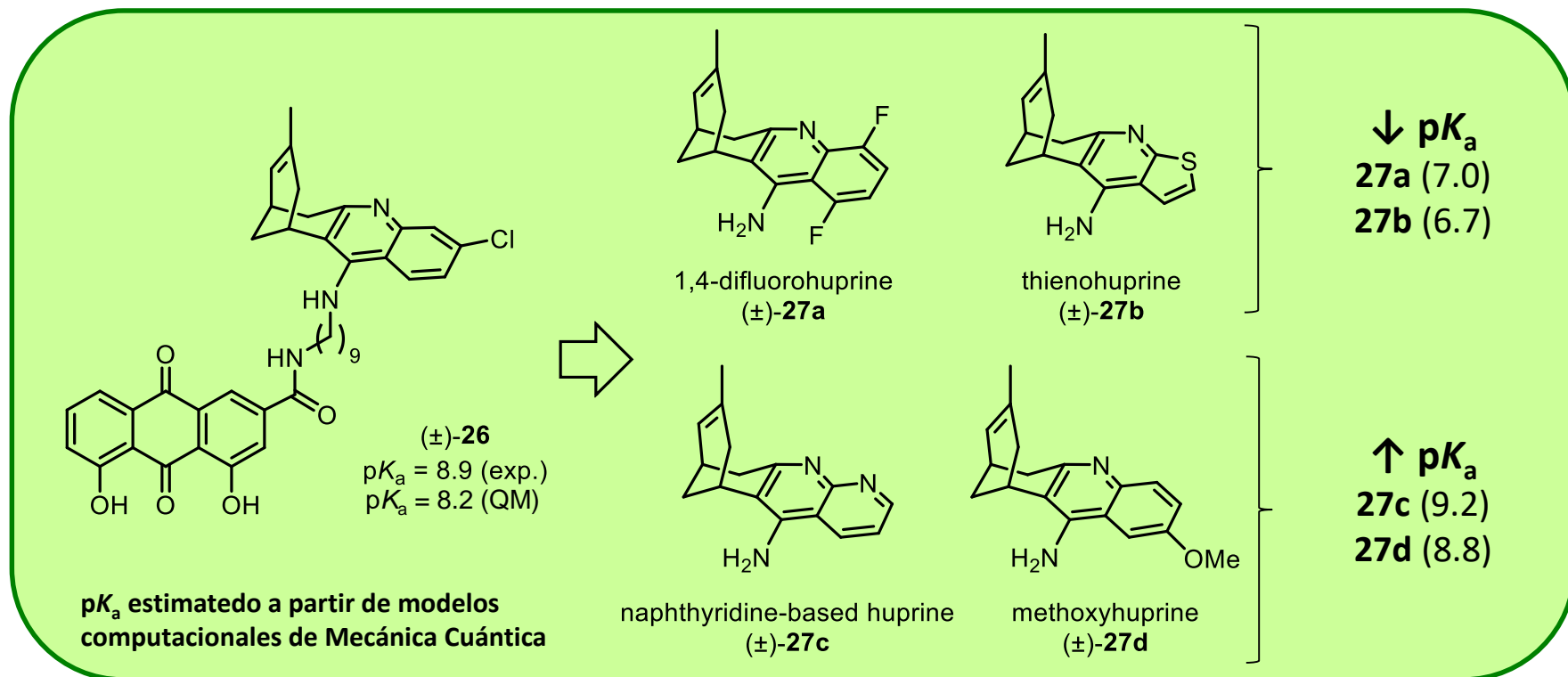
2ª GENERACIÓN

Modular la basicidad

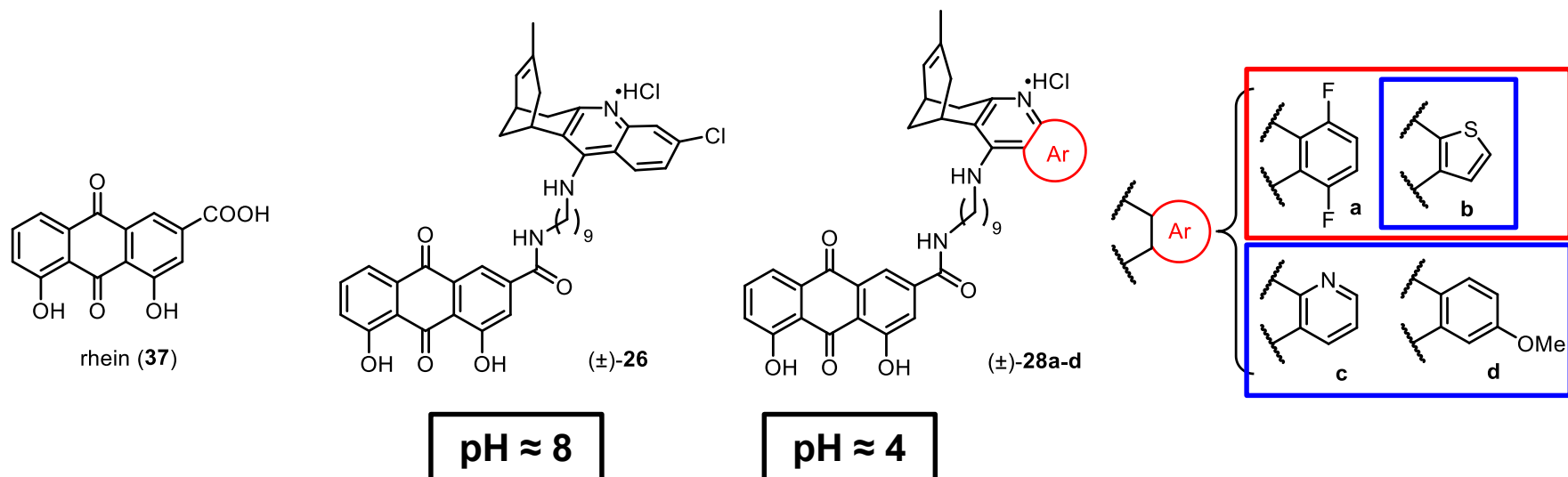


- 1 - Estudiar cómo se afecta la actividad farmacológica
- 2 - ↑ permeabilidad a través de las membranas biológicas

Selección: Publicado $pK_a = 7-7.5$, para un balance óptimo entre inhibición de BACE1 y permeabilidad

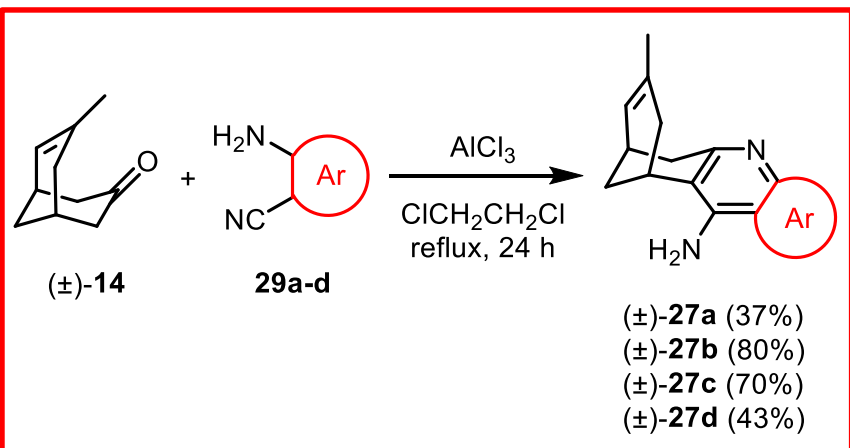


MTDLs contra una enfermedad multifactorial

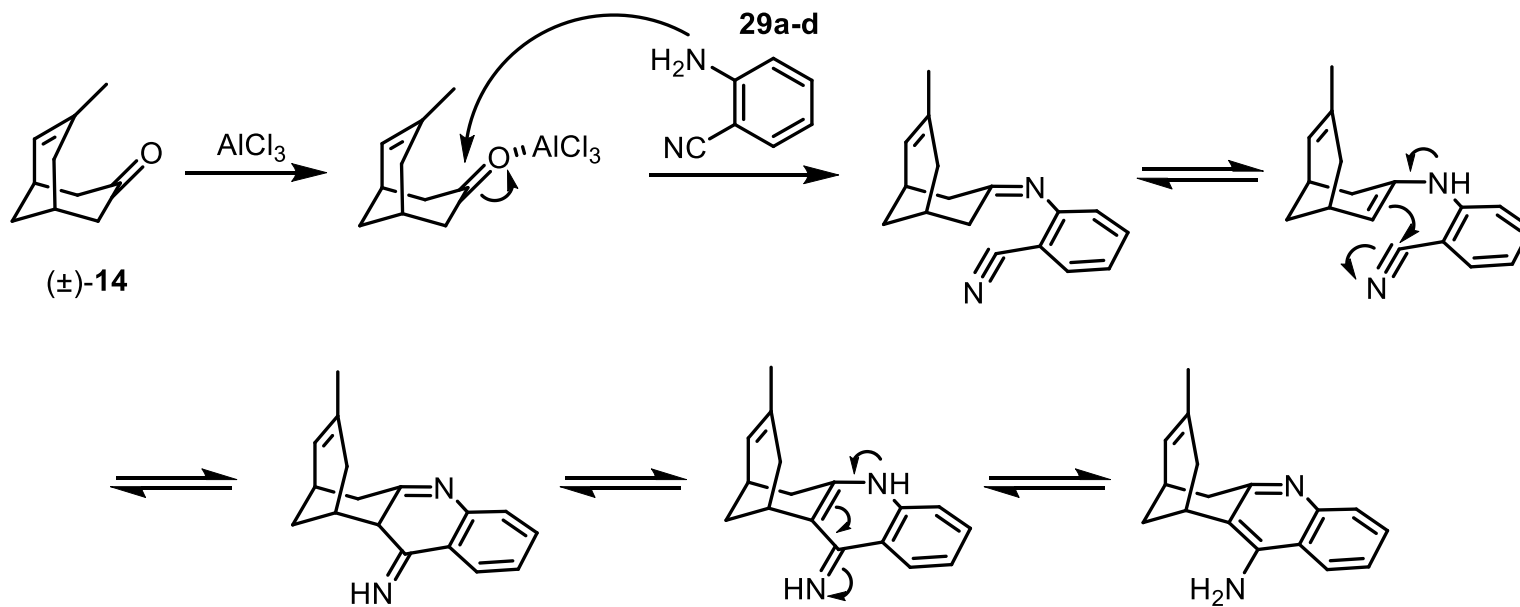


	Compuesto	<i>hAChE</i> IC ₅₀ (μM)	<i>hBACE1</i> (% inh. a 1 μM) or IC ₅₀ (μM)	Agregación de <i>tau</i> (% inh. a 10 μM)	Predicción SNC
↓ p <i>K</i> _a (≈ 7)	(±)-28a·HCl	18.5	22.0%	26.4	SNC+
	(±)-28b·HCl	> 10	0.49	40.7	SNC+
↑ p <i>K</i> _a (≈ 9)	(±)-28c·HCl	0.18	no activo	34.2	SNC+
	(±)-28d·HCl	1.40	no activo	52.4	SNC+
	(±)-26·HCl	0.004	0.12	29.6	SNC+

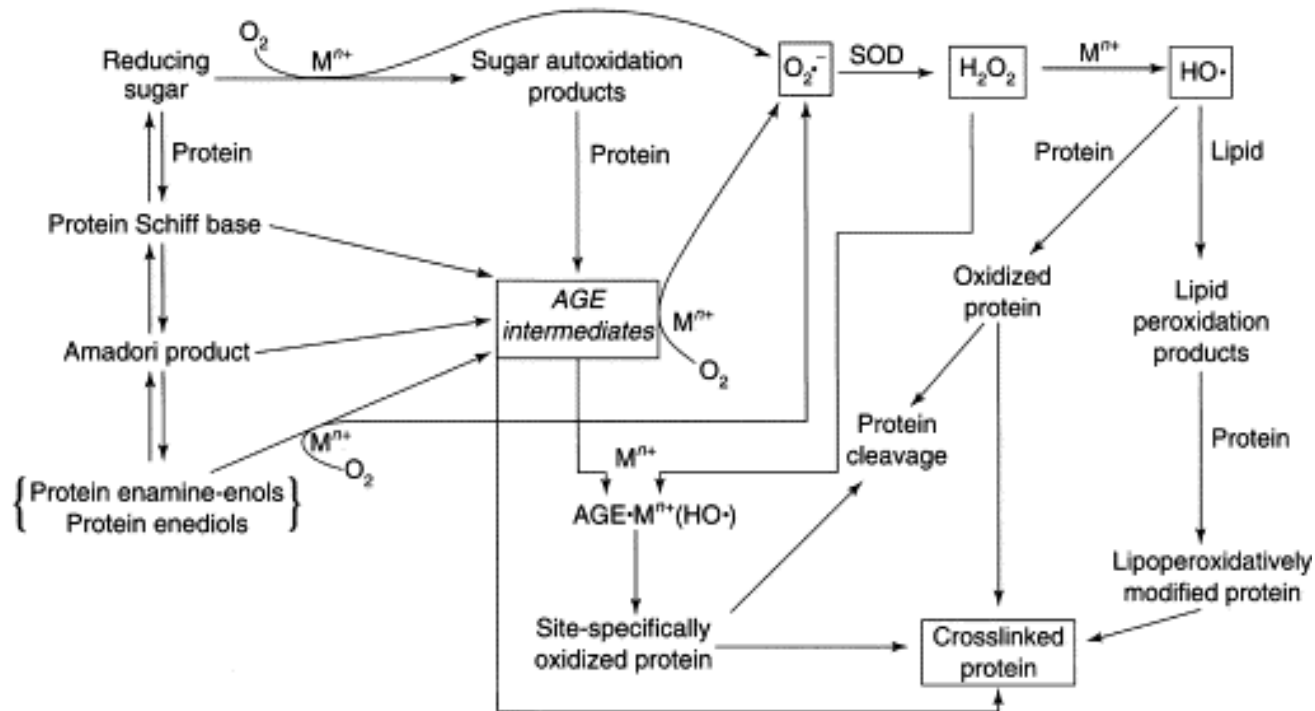
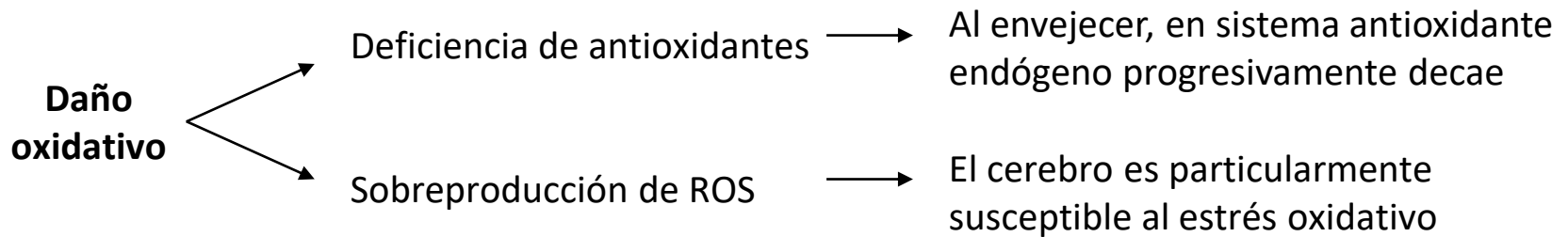
MTDLs contra una enfermedad multifactorial



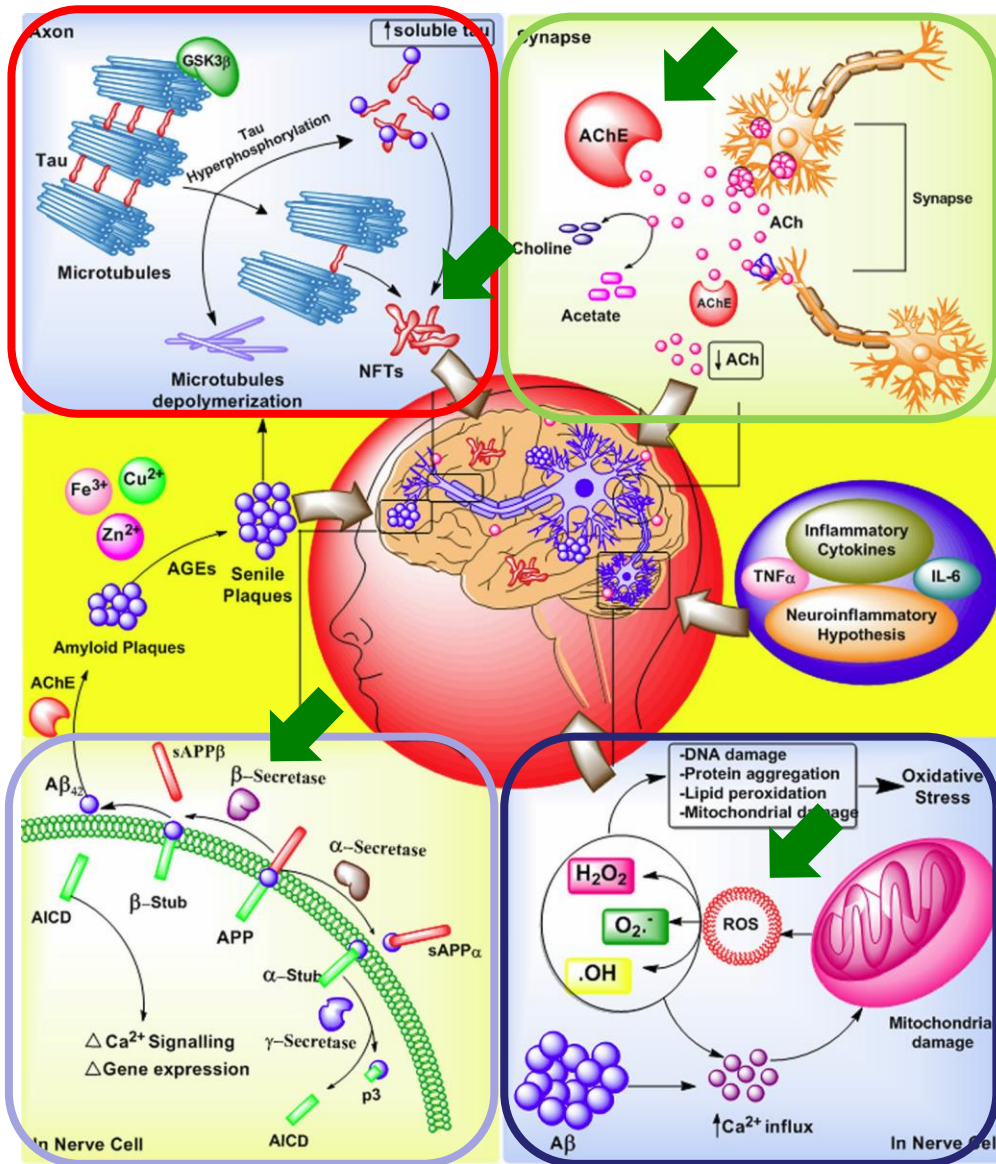
Reacción de Friedländer



Hipótesis del estrés oxidativo



MTDLs contra una enfermedad multifactorial



Enfermedad multifactorial

- Disfunción del sistema colinérgico

Inhibidores de AChE

- Agregación del péptido β -amiloide (placas seniles)

Inhibidores de β -secretasa

- Agregación de la proteína *tau* (ovillos de neurodegeneración)

Inhibidores de la agregación de *tau*

- Estrés oxidativo

Antioxidantes

Conclusiones

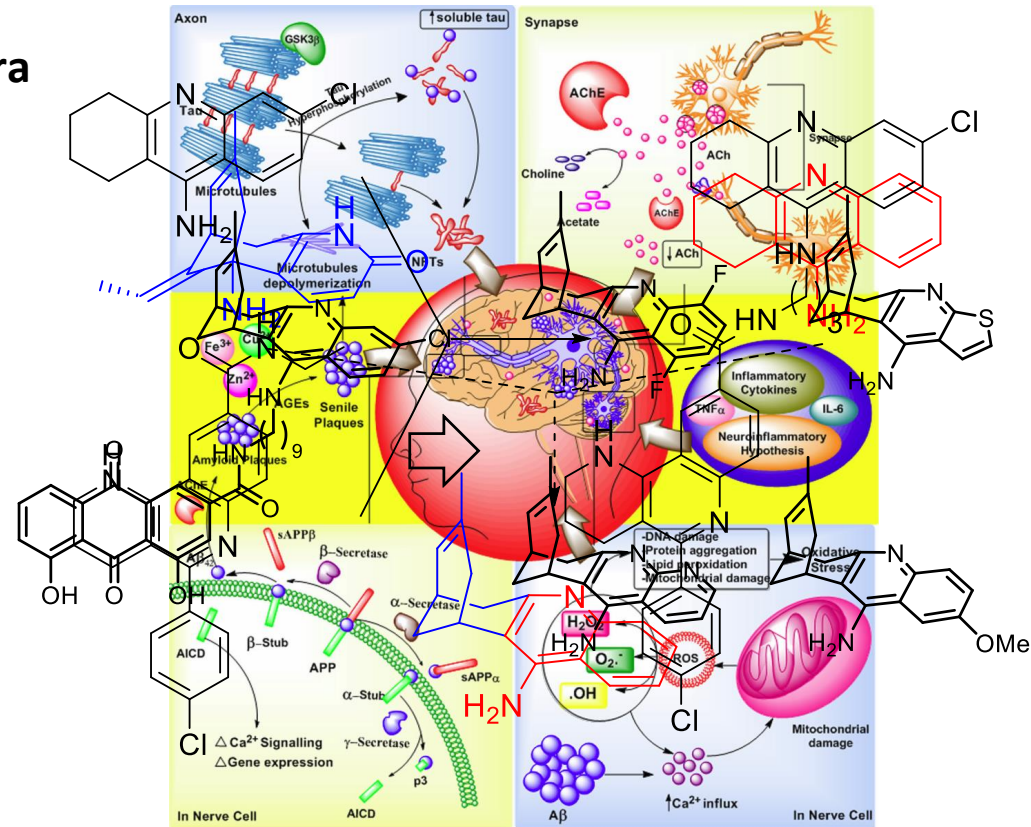
1 – La enfermedad de Alzheimer como una patología compleja de carácter multifactorial

2 – Farmacomodulación conjunta para incrementar la potencia frente a una diana específica (AChE):

- Huprinas (*monómero*)
- Híbridos naftiridina–tacrina (*heterodímero*)

3 – Fármacos multi-diana contra una enfermedad multifactorial (la EA):

- Híbridos rheína–huprina (*mejorar farmacocinética*)



M. Singh et al. Mol. Divers. 2016, 20, 271

DESARROLLO DE COMPUESTOS MULTI-DIANA PARA COMBATIR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Francisco Javier Pérez Areales

Grupo de investigación del Dr. Diego Muñoz-Torrero

**Unidad de Química Farmacéutica, Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica,
Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación**

Barcelona, 19 de septiembre de 2017

