



UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FISCOQUÍMICA

***MECANISME ANTIOXIDANT DE COMPOSTOS
ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS***

Joan Ruiz Soriano
Barcelona 2004

Joan Ruiz Soriano

Barcelona 2004

Director de tesi: Dr. Ramon Pouplana Solé

Professor titular del Departament de Físicoquímica

Facultat de Farmàcia



UNIVERSITAT DE BARCELONA





Programa de Doctorat de Ciència i Tecnologia Farmacèutiques
Bienni 1989-1990

**MECANISME ANTIOXIDANT DE COMPOSTOS
ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS**

Memòria presentada per Joan Ruiz Soriano per optar al grau de Doctor
en Farmàcia

Treball realitzat sota la direcció del Dr. Ramon Pouplana Solè, professor
titular del Departament de Físicoquímica de la Facultat de Farmàcia.

En Barcelona, 15 de desembre de 2003

El doctorant

Vistiplau del director,

Joan Ruiz Soriano

Dr. Ramon Pouplana Solè

Agraïments

No podré agrair prou el suport, ajuda i orientació que sempre m'ha brindat el professor Ramon Pouplana, director d'aquesta tesi. No tan sols per la seva paciència i supervisió de la feina realitzada, sinó pels seus consells, que m'han permès consolidar la meva formació en el camp científic i metodològic que gràcies a les seves explicacions i orientacions he anat adquirint al llarg d'aquests anys, no només en el camp professional si no també humà, compartint els diferents punts de vista de fets quotidians del dia a dia.

Realment, des què vaig integrar-me en el Departament de Fisicoquímica realitzant la tesina de llicenciatura per allà a l'any 1990 (que aleshores era una Unitat del Departament de Farmàcia), moltes coses han canviat, he pogut veure el gran avanç de la informàtica treballant amb grans computadores i vivint com els ordinadors personals i internet s'imposaven i canviaven les nostres vides: Des de passar una tarda sencera a la biblioteca de la Facultat de Física i Química per aconseguir revisar la bibliografia, fins a fer-la en qüestió de minuts des del mateix departament gràcies a una simple connexió intranet.

Sincerament, vull agrair a tots els membres del Departament de Fisicoquímica la seva bona acollida, en especial el suport i ajuda que sempre ens ha ofert el professor Javier Luque tant en quant al programari informàtic com en la orientació i supervisió dels articles que ara ja han estat publicats. Gràcies també a tot el seu equip de treball a Xavi, Núria, Jordi, Carles, Axel, Susana, Ignasi, Óscar...i tots ells.. amb els qui he compartit espai i hores de feina creant un ambient de treball seriós i al mateix temps distés i agradable. També dins del meu equip haig d'agrair com no, el suport i col·laboració del meu company Juan José Lozano.

Finalment no voldria oblidar l'ajut de la meva família, en especial dels meus pares Manuel i Isabel, que han tingut molta paciència en entendre la dedicació que he fet en aquest llarg projecte, i al meu germà Francesc que sempre m'ha fet costat.

A Noelia per la seva ajuda en temes informàtics i perquè també sempre ha entès els dies que no he pogut estar amb ella.

Per últim voldria dedicar aquesta tesi als meus oncles Lluís i Paco que ens van deixar mentre realitzava aquest treball, si bé no l'han pogut veure finalitzat, els omplia de satisfacció que em dediquéss a ell i els enorgullirà aquest estudi.

A tots vosaltres que no us he pogut esmentar, moltes gràcies.

Joan

*I ara he obert de bat a bat les portes de casa
perquè hi entrin de nou la gent i les paraules,
perquè hi creixi la gent i les paraules serveixin
per fixar l'esperança de la gent en la gent
i ens puguem mirar als ulls sense vergonya....*

Miquel Martí i Pol

Jo ara en veig créixer

ÍNDEX

Cap. 1	Introducció	1
1.1	Disseny de nous fàrmacs	2
1.2	Mètodes computacionals	3
1.3	Objectius de la present tesi	5
Cap. 2	Inflamació i resposta cel.lular	7
2.1	Generalitats Farmacològiques	8
2.2	La reacció inflamatòria	8
2.3	La Prostaglandinsintasa	11
2.4	La 5-Lipoxigenasa	14
2.5	Radicals lliures i malalties degeneratives	16
2.6	Mecanismes i grups de fàrmacs antiinflamatoris	23
2.7	Futurs fàrmacs antiinflamatoris	26
2.8	Referències bibliogràfiques del capítol	28
Cap. 3	Mètodes	32
3.1	Introducció	33
3.2	Química Quàntica	34
3.2.1	Mètodes <i>ab initio</i>	35
3.2.1.1	Mètode d'Hartree-Fock	36
3.2.2	Mètodes Semiempírics	38
3.3	Metodologia d'estudi d'Estats de Transició	40
3.3.1	Estudi del mecanisme de reacció	40
3.3.2	Localització i identificació d'estats de transició	42
3.3.3	Minimització de la norma de gradient	46
3.3.4	Càlcul de les constants de força	50
3.3.5	Mètodes d'optimització d'estats de transició	52

3.4	Mecànica Clàssica	55
3.4.1	Camps de Forces AMBER i GROMOS	55
3.4.1.1	Termes d'Enllaç Covalent	56
3.4.1.2	Termes d'Angles d'Enllaç	57
3.4.1.3	Termes d'Angles Dihedres Propis	57
3.4.1.4	Termes d'Angles Dihedres Impropris	59
3.4.1.5	Termes de van der Waals	59
3.4.1.6	Termes Electrostats	60
3.4.1.7	Forces Especials	60
3.4.1.8	Periodicitat del sistema	61
3.4.2	Mecànica Molecular	62
3.4.2.1	Minimització de l'energia potencial	62
3.4.3	Dinàmica Molecular	63
3.4.3.1	Mètodes d'Integració	64
3.4.3.2	Condicions de la Dinàmica	67
3.4.3.3	Recollida de Dades	68
3.4.4	Determinació de l'Energia Lliure	69
3.4.4.1	Càlcul de diferències en l'Energia Lliure	69
3.4.4.2	Ús de cicles Termodinàmics	71
3.4.4.3	Càlcul d'Entropies	72
3.4.5	Mètode de Monte Carlo	75
3.4.5.1	Algoritme de Metròpolis	76
3.4.5.2	Comparació entre Monte Carlo i Dinàmica Molecular	78
3.4.6	<i>Docking</i>	79
3.4.6.1	Posicionament del lligand	80
3.4.6.2	Avaluació del model	80
3.4.6.2.1	Filtre de Contacte	81
3.4.6.2.2	Classificació per contacte	81
3.4.6.2.3	Classificació per Energia	82
3.4.6.2.4	Classificació Química	82
3.4.6.3	Llibertat conformacional del lligand	82

3.5	Tractament de l'efecte del solvent	84
3.5.1	L'efecte del solvent	84
3.5.2	Models discrets	87
3.5.3	Models continus	88
3.6	Càlcul de les propietats moleculars	89
3.6.1	Geometria molecular optimitzada	89
3.6.2	Moment dipolar	90
3.6.3	Potencial d'ionització	90
3.6.4	Anàlisi conformacional	91
3.6.5	Reactivitat molecular	91
3.6.6	Densitat de probabilitat electrònica	91
3.6.7	Potencial electrostàtic molecular	92
3.6.8	Densitat electrònica en el punt crític	93
3.6.9	Paràmetres termodinàmics	96
3.7	Referències bibliogràfiques del capítol	100
Cap. 4	Resultats i Discussió	105
4.1	Introducció	106
4.2	Estudi del mecanisme d'inhibició competitiva temps dependent de la COX-1	106
4.2.1	Flexibilitat molecular, estudi conformacional de l'àcid araquidònic	107
4.2.2	Estudi del mecanisme de compostos Arilacètics	109
4.2.2.1	Anàlisi estructural dels arilacètics: Amfenac i Fenclofenac	110
4.2.2.1.1	Metodologia i etapes d'estudi	111
4.2.2.1.2	Resultats i discussió	112
4.2.3	Estudi conformacional i estructural dels Fenamats	120
4.2.3.1	Metodologia i etapes d'estudi	121
4.2.3.1	Resultats i discussió	122

4.3	Estudi del mecanisme d'inhibició competitiva temps dependent de la COX-1 pels derivats Arilpropiònics en el locus del receptor COX-1	133
4.3.1	Estudi conformacional i estructural dels Arilpropiònics	134
4.3.1.1	Metodologia i etapes d'estudi	134
4.3.1.2	Resultats i discussió	135
4.4	Estudi del mecanisme d'inhibició competitiva temps dependent en el locus del receptor de la COX-2	138
4.4.1	Metodologia i etapes d'estudi	139
4.4.2	Resultats i discussió	141
4.4.2.1	Estudi del mecanisme d'inhibició de la COX-2 pels derivats Arilacètics i Indolacètics	141
4.4.2.2	Estudi del mecanisme d'inhibició de la COX-2 pels Arilpropiònics	142
4.4.2.3	Estudi del mecanisme d'inhibició de la COX-2 pels Fenamats	143
4.5	Estudi del mecanisme radicalari d'inhibició del procés inflamatori	144
4.5.1	Introducció	144
4.5.2	Estudi del mecanisme radicalari d'inhibició dels fenols	146
4.5.2.1	Metodologia i etapes d'estudi	148
4.5.2.2	Resultats i discussió	149
4.5.2.2.1	Estudi de la formació del radical fenòxid	149
4.5.2.2.2	Relacions quantitatives estructura-activitat	154
4.5.2.2.3	Efecte del solvent	157
4.5.2.2.4	Mètodes directes d'estudi dels fenols en el locus actiu de l'enzim COX-2	158
4.6	Estudi del mecanisme d'inhibició dual de la COX i 5-LOX dels Di- <i>tert</i> -butil-fenols	160
4.6.1	Metodologia i etapes d'estudi	160
4.6.2	Resultats i discussió	163
4.6.2.1	Estudi conformacional	163
4.6.2.2	Estudi de la formació del radical di- <i>tert</i> -butil-fenòxid	167
4.6.2.3	Efecte del solvent	171
4.6.2.4	Relacions quantitatives estructura-activitat	172
4.6.2.5	Representació dels mapes de PEM i GRID	173

4.7 Referències bibliogràfiques del capítol	180
Cap 5 Conclusions	186
APÈNDIX	192
ARTICLES	
<i>A new dynamic model for cyclooxygenase receptor site inhibition by antiinflammatory arilacetics.</i> C.Silipo i A. Vittoria (Eds.) QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds, pp.315-318, (1991). Elsevier Science Publishers, Amsterdam	192
<i>Conformational search and transitional states study of arachidonic acid using molecular dynamics and AM1 semiempirical calculations.</i> C.G. Wermuth (ed.) Trends in QSAR and Molecular Modeling 92, pp. 429-430 (1993)	193
<i>QSAR in the nonsteroidal antiinflammatory agents Amfenac, Fenclofenac and analogues.</i> C.Silipo i A. Vittoria (Eds.) QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds, pp.477-480, (1991). Elsevier Science Publishers, Amsterdam	194
<i>QSAR and conformational analysis of the antiinflammatory agent amfenac and analogues</i> Journal of Computational- Aided Molecular Design, 7, 183-198 (1993)	195
<i>Structure-activity relationships of the NSAIDs agents acridan-4-carboxylic and N-arylanthranilic acids.</i> J. of Chim. Phys., 91, 577-594 (1994)	196
<i>QSAR in the nonsteroidal anti-inflammatory agents: the fenamic acids</i> C.G. Wermuth (ed.) en Trends in QSAR and Molecular Modeling 92, pp. 560-561 (1993)	197
<i>Conformational analysis of the antiinflammatory fenamates: A molecular mechanics and semiempirical molecular orbital study</i> Journal of Molecular Structure. (Theochem), 335, 215-227 (1995)	198
<i>Molecular electrostatic potential in differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) by non-steroidal antiinflammatory drugs</i> Journal of Molecular Structure. (Theochem), 397, 59-77 (1997)	199
<i>Molecular modelling of the differential interaction between several non-steroidal anti-inflammatory drugs and human prostaglandin endoperoxide H synthase-2</i> Journal of Molecular Graphics and Modelling, 20, 329-343 (2002)	200
<i>Structure-based QSAR study on differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthase-2(COX2) by nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> Journal of Computer-Aided Molecular Design, 16, 683-709 (2002)	201

QSAR Study of Phenols: Relation between the Phenoxy radical formation and the antiinflammatory activity via an antioxidant mechanism Quantitative Structure-Activity Relationships. 15, 219-223 (1996)	202
Theoretical prediction of the Phenoxy radical formation capacity and cyclooxygenase inhibition relationships by Phenolic compounds Quantitative Structure-Activity Relationships. 21, 605-612 (2002)	203
QSAR study of dual cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitors 2,6-di-tert-butylphenol derivatives Bioorganic & Medicinal Chemistry. 11, 4207-4216 (2003)	204
MAPES DE PEM I DE GRID DELS DERIVATS DTBP	205

