

DISEÑO Y ESTUDIO TEÓRICO DE COMPUESTOS DERIVADOS DE TALIDOMIDA COMO INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA-2

Juan J. Casal y Ana M. Bruno

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956 (CP1113) Buenos Aires, Argentina, jjcasal@ffyb.uba.ar

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son ampliamente usados para el tratamiento del reuma y el dolor. Los efectos farmacológicos de los AINEs se deben a la inhibición de una enzima de membrana llamada ciclooxigenasa (COX), la cual se encuentra en dos isoformas, COX-1 y COX-2. La enzima COX-1 constitutiva tiene primariamente un rol fisiológico en los riñones y en el estómago. En contraste, la isoforma COX-2 inducible está involucrada en la producción de prostaglandinas que median el dolor e intervienen en el proceso inflamatorio. Los AINEs clásicos como el flurbuprofeno inhiben en forma no selectiva ambas isoenzimas y causan fallas gástricas como sangrado y úlceras.¹

Una estrategia actual en el diseño AINEs consiste en la obtención de inhibidores selectivos de COX-2 y un ejemplo de ello es el celecoxib.²

Recientemente se ha reportado a la talidomida (Fig. 1), molécula que contiene al grupo farmacóforo ftalimida, como inhibidor directo de COX-1/COX-2 con una eficacia comparable a la de la droga más representativa de este grupo, el ácido acetil salicílico.^{3,4}

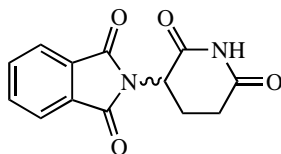
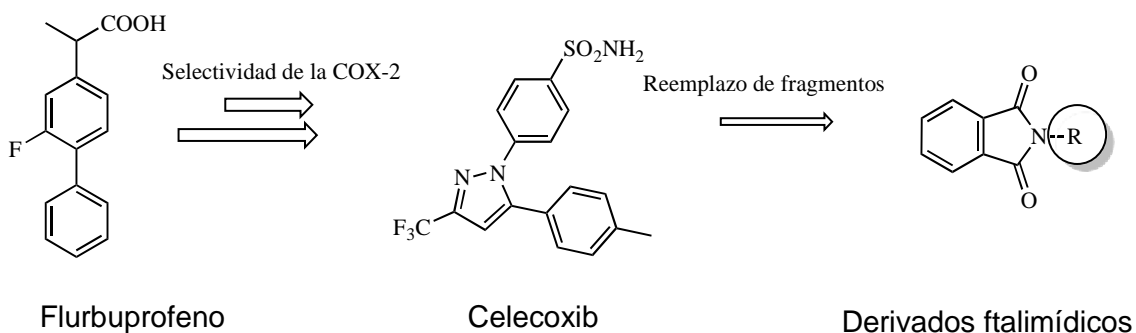


Fig. 1

Nuestro principal objetivo es diseñar nuevas imidas cíclicas como inhibidores específicos de COX-2 con la esperanza que estas moléculas puedan ser usadas posteriormente como potentes y nuevos compuestos líderes antiinflamatorios no ulcerogénicos. En tal sentido, se estudió mediante el uso de técnicas de modelado molecular, la comparación de los complejos formados por flurbuprofeno, celecoxib y los derivados de ftalimida sintetizados con COX-1 y COX-2.



Para el modelado molecular de 17 derivados ftalimídicos sintetizados en nuestro laboratorio, se empleó el software Spartan 08 (1.2.0) y optimizó su geometría con el algoritmo Hartree-Fock (6-31G**, en agua). Los estudios de docking se llevaron a cabo con COX-1 (PDB: 3N8X) y COX-2 (PDB: 1CX2) usando la suite AutoDockTools 1.5.6rc2 y el software AutoDock Vina 1.1.2.⁵ Las energías de unión (ΔG_b) sirvieron para calcular el factor de selectividad (*FS*) de interacción de la molécula con COX-2 respecto a COX-1:

$$FS = e^{\left(\frac{\Delta G_b(COX-1) - \Delta G_b(COX-2)}{RT}\right)}$$

Los compuestos J2, J10 y J12 mostraron un perfil de selectividad similar al celecoxib (*FS* = 29,4). Los complejos formados por los mismos involucran interacciones puente de hidrógeno con distintos residuos de la enzima COX-2, además de presentar interacciones hidrofóbicas. Las estructuras de los compuestos en el sitio de unión se superpusieron y mostraron similaridad en la ubicación de sus restos hidrofóbicos e hidrofílicos.

Referencias:

- 1- G. Eren, S. Ünlü, M. Nuñez, L. Labeaga, F. Ledo, A. Entrena, E. Banog ıu, G. Costantino, M. F. Sßahin. *Bioorg. & Med. Chem.* **18** (2010) 6367–6376.
- 2- L. Navidpour, M. Amini, H. Shafaroodi, K. Abdi, M. H. Ghahremani, A. Reza Dehpourd, A. Shafieea, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **16** (2006) 4483–4487.
- 3- T. Noguchi, R. Shimazawa, K. Nagasawa, Y. Hashimoto, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **12** (2002) 1043.
- 4- H. Sano, T. Noguchi, A. Tanatani, Y. Hashimoto, H. Miyachi, *Bioorg. & Med. Chem.* **13** (2005) 3079.
- 5- O. Trott, A. J. Olson. *J. Comput. Chem.* **31** (2010) 455-461.