



Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas
Facultad de Química – Farmacia

Trabajo de Diploma

Título: *Predicción de la Actividad Antagonista Sobre los Receptores AT1 de la Angiotensina II*

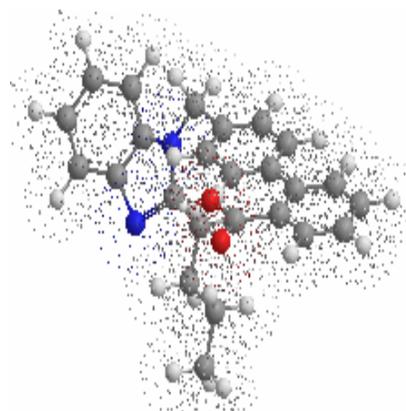
Autor: *Yaima Gálvez Pérez*

Tutor(es): *Lic. Enoel Hernández Barreto*
MSc. Luis Alberto Torres Gómez



Curso. 2006-2007

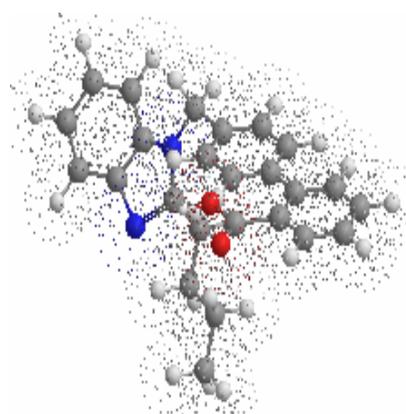
Pensamiento



*El día que el hombre se de cuenta de sus profundas equivocaciones,
se habrá acabado el progreso de la ciencia.*

Marie Curie

Dedicatoria



Dedicatoria:

En nuestras vidas hay personas que sin ellas sería muy difícil lograr nuestros sueños, personas que nos brindan su apoyo en los momentos que más necesitamos, por eso quiero dedicar este trabajo a estas personas que de una forma u otra han sido tan imprescindibles en mi vida.

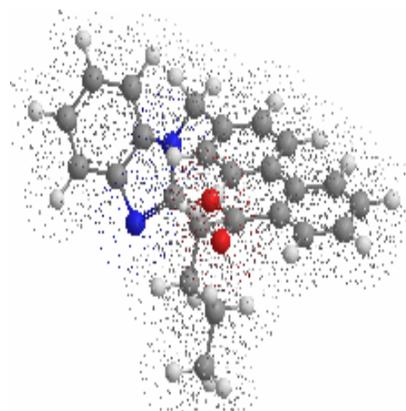
A mis padres: Martha y Orestes.

A mis hermanos: Yoandry y Yunio.

A mis tíos: Virginia y Rosendo.

A Oraimi.

Agradecimientos



Agradecimientos:

Esta es quizás la parte más difícil de escribir, pues son tantas las personas a quienes tengo que agradecer, que de seguro esta sección quedara incompleta.

Mis más sinceras disculpas.

Quiero agradecer a mis padres, por su comprensión y apoyo.

A mis hermanos, por existir.

A mi familia, por haberme dado ánimos para continuar.

A Oraimi, por ser mi guía, mi apoyo y mi gran amiga, pues aunque ella no lo crea le debo mucho.

A mis tutores Luis y Enoel, por su participación, ayuda y comprensión.

A todos mis amigos, que de una forma u otra me soportaron durante todo este tiempo, en especial a: Yiliex, Yaritsy, Dumelqui, Gerga, Damarys, Yadira, Rafael, Carlos y Bárbaro.

Gracias también a Katia, por acompañarme en el momento más difícil de mi vida, pues aunque a veces peleamos por alguna razón, no deja de ser mi amiga.

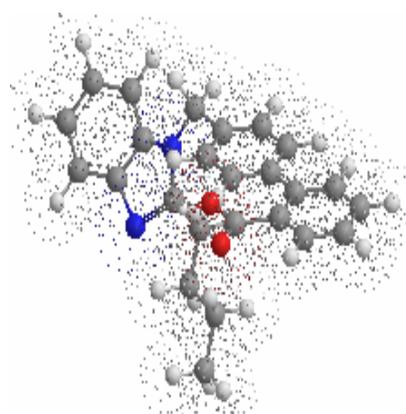
A Durán y a Gastón, por su ayuda incondicional.

Y aquellos, que de una forma u otra, forman parte de mi vida.

A todos en general, muchas gracias

Yaima Gálvez Pérez

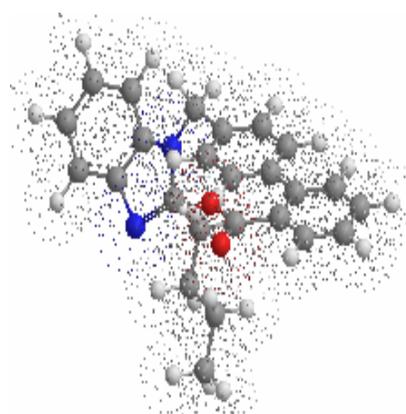
Resumen



RESUMEN

En el trabajo se realiza la predicción de la actividad antagonista sobre los receptores de la Angiotensina II (AII) para diversos compuestos, empleando descriptores moleculares de orden topológico calculados con el software DRAGON, se empleo una data de 202 compuestos divididas en dos subseries, una de entrenamiento compuesta por 176 compuestos, 41 compuesto perteneciente al grupo de los activos y 135 perteneciente al de los inactivos, la segunda subserie es la de predicción, integrada por 26 compuestos de los cuales 7 son considerados dentro del grupo de los activos y 19 conforman el de los inactivos, con la cual se llevo a cabo la validación de nuestro modelo, lográndose un porcentaje de buena clasificación de 97.73 para la serie de entrenamiento y un 96.15 % de buena clasificación total para la serie de predicción. Se estableció comparación con otros modelos reportados empleando otras metodologías de cálculo demostrándose la superioridad del modelo desarrollado en nuestro trabajo. Finalmente se proponen las estructuras de nuevas entidades moleculares obtenidas por modificación molecular, y la evaluación posterior de las mismas en el modelo desarrollado, resultando potencialmente activas 4 de ellas

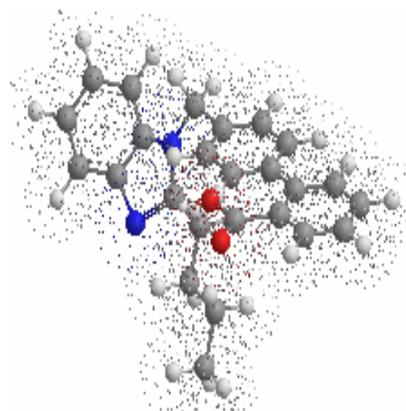
Indice



INDICE

Epígrafe	Pag.	
1	Introducción	1
2	Revisión Bibliográfica	4
2.1	Diseño de fármacos	4
2.1.1	Clasificación de los métodos de Diseño de Fármacos.	4
2.1.2	Métodos Variacionales.	4
2.1.3	Métodos QSAR.	6
2.1.4	Métodos que emplean índices topológicos	7
2.1.5	Aplicaciones	9
2.2	Acerca del DRAGON	10
2.3	Antagonistas de la angiotensina II:	12
2.3.1	Sistema renina-angiotensina. Receptores de la angiotensina II	12
2.3.2	Mecanismo de acción:	14
2.3.3	Clasificación:	16
2.3.4	Reacciones adversas:	16
2.3.5	Beneficio del uso de los ARAll:	17
3	Materiales y métodos	18
4	Resultados y discusión	19
4.1	Comparación con otros modelos reportados	25
4.2	Evaluación de compuestos obtenidos por Modelación Molecular.	27
5	Conclusiones	32
6	Recomendaciones	33
7	Bibliografía	34

Introducción



1. INTRODUCCIÓN.

El Sistema Cardiovascular (SCV) es uno de los sistemas del organismo sobre el cual aparecen un gran número de enfermedades que afectan la importantísima función de distribución y transporte de sustancias nutritivas a todos los órganos y tejidos, así como los desechos metabólicos para su posterior eliminación. Actualmente las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los países desarrollados y muchos subdesarrollados incluyendo Cuba, por lo que ocupa un lugar importante a nivel mundial el diseño y obtención de nuevos agentes cardiovasculares.

Muchos de los fármacos hoy disponibles en la industria farmacéutica fueron caracterizados mediante técnicas de cribado (screening) convencionales, consistentes en evaluar en una batería lo mas amplia posible de ensayos biológicos el mayor número posible de sustancias tanto de origen natural como sintético, elegidas más o menos al azar.

Con este procedimiento se consiguen identificar nuevos “cabezas de serie” que con modificaciones químicas subsiguientes tienden a producir análogos de esas estructuras con mayor actividad o una menor incidencia de efectos colaterales. Este método, al estar basado fundamentalmente en técnicas de ensayo y error, consume mucho tiempo y requiere grandes recursos económicos. El porcentaje de éxitos se ha estimado inferior a 1 por cada 10 000 compuestos sintetizados.[1] De ahí surgieron las siglas QSAR,[2-4] acrónimo de Quantitative Structure Activity Relationships, que es hoy día una palabra de uso corriente tanto en el proceso de diseño de nuevos fármacos como en la racionalización de las propiedades farmacológicas de una serie de sustancias.

Dentro de los fármacos cardiovasculares juegan un papel importante los del tipo ARA II (antagonistas de los receptores de la angiotensina II), estos al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona aunque de diferente forma,

bloqueando la unión de la angiotensina II a los receptores tipo 1 de la angiotensina II.

Los ARA II constituyen un nuevo grupo de antihipertensivos que ha aparecido en los últimos tiempos para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y de insuficiencia cardíaca, en el caso del losartán. Este último ha sido el primero de estos agentes que se comercializó y el mejor estudiado. Con posterioridad se han comercializado otros como: candesartán, eprosartán, ibersartán, telmisartán y valsartán.

Su eficacia en el tratamiento de la HTA se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos, originando disminuciones de las cifras tensionales semejantes a las de antihipertensivos de otros grupos. Este grupo presenta algunos efectos adversos, los más frecuentes son: cefalea, astenia y mareo, otros menos frecuentes son las alteraciones del gusto, hipersalivación, alteración en las pruebas hepáticas, rash y leucopenia entre otros. [5-10]

Debido a esto y con el objetivo de encontrar nuevos compuestos que sean más eficaces y presenten menos efectos secundarios, se ensayaron, con la ayuda del diseño asistido por ordenador, otras disposiciones conformacionales en puntos estratégicos y específicos de la molécula, con lo que hicieron su aparición, entre otros, los nuevos fármacos del grupo.

De los métodos de obtención de nuevos fármacos, el diseño racional asistido por computadora ha sido uno de los más empleados en los últimos años.[1, 11] Lo cual nos ha llevado a emprender una investigación sobre los fármacos útiles en el tratamiento de la Hipertensión, dirigiendo nuestro trabajo específicamente a los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II, por lo tanto podemos trazarnos como:

PROBLEMA CIENTIFICO:

Se desconoce la actividad de diversos fármacos como antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II.

HIPOTESIS:

Es posible realizar la predicción de la actividad de numerosos fármacos como antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II.

OBJETIVOS:**GENERAL:**

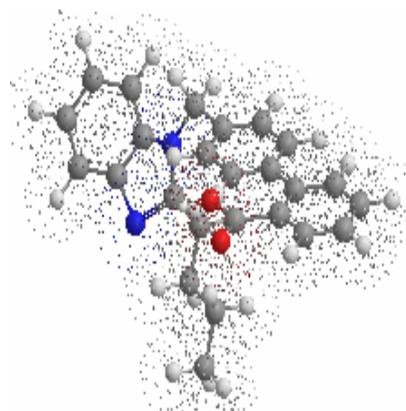
- Realizar una modelación que permita predecir el comportamiento de los fármacos como antagonistas sobre los receptores AT1 de la angiotensina II.

ESPECIFICOS:

- Conformar una serie de entrenamiento y una de predicción constituidas por compuestos tanto inactivos como activos respectivamente como antagonistas de la Angiotensina II.
- Obtener y Validar un Modelo para la actividad antagonista de la Angiotensina II
- Determinar la influencia de Modificaciones estructurales en la contribución a la actividad biológica (Modulación Molecular)

Comparar el modelo obtenido con los ya existentes desarrollados a partir de otras metodologías.

Revisión Bibliográfica



2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

2.1- *Diseño de fármacos*

2.1.1 *Clasificación de los métodos de Diseño de Fármacos.*

Existen varias clasificaciones de los métodos de Diseño de Fármacos, ninguno de ellos lo suficientemente específico como para poder enmarcar sin ambigüedades todos los métodos que en esta rama se conocen en la actualidad. En general los métodos usados en el diseño de fármaco se pueden enmarcar dentro de dos grandes grupos: Métodos QSAR asistidos por computadora y Métodos Experimentales. [12]

2.1.2 *Métodos Variacionales.*

Se basa en la modificación de un compuesto líder o cabeza de serie de una manera racional con el objetivo de mejorar sus propiedades. Aunque la búsqueda de un compuesto líder se puede realizar por un sinnúmero de métodos, dos son los más utilizados:

1. Estudio de los productos activos presentes usados en medicina tradicional.
2. Estudios *de novo* de compuestos obtenidos tanto por vía natural como sintética o biotecnológica.

Ambos métodos, sobre todo el segundo, requieren de la existencia previa de una amplia batería de ensayos biológicos cuidadosamente diseñados que permitan determinar con rapidez y de manera inequívoca la actividad biológica de los nuevos compuestos. Los ensayos deben ser fáciles, rápidos de realizar y económicos por la gran cantidad de compuestos a evaluar. En el segundo caso los costos asociados a este tipo de estudio hacen que se vean limitados en número y espectro de acciones biológicas.

Posteriormente se pasa a la modulación de la estructura del compuesto líder con el objetivo de encontrar nuevos y mejores medicamentos. Esta técnica es conocida como Variación Molecular y tiene como finalidad:

1. Mejorar la potencia del líder.
2. Eliminar acciones secundarias no deseadas.
3. Potenciar acciones secundarias deseadas.
4. Eliminar o aminorar efectos tóxicos.
5. Separación de actividades (Multiacción).
6. Combinación de actividades.
7. Modificar la biodisponibilidad del fármaco.

Ejemplos:

a) Protección de sistemas multienzimáticos: el antibiótico Cefalotina (I) por desplazamiento del grupo acetoxi por piridina se obtuvo la Cefaloridina (II) (Ver Anexos. *Figura 2.1*) con similares propiedades antibacterianas y resistentes a las esterasas de los mamíferos.

b) Aumento de la selectividad de la acción. A partir de compuestos con actividad anticancerosa se sintetizaron muchos derivados uniendo el resto del compuesto a moléculas, como las que se muestran en la *Figura 2.2*, que fueran fácilmente identificables por los posibles substratos. Estas modificaciones además de lograr el efecto deseado, aumentaron la solubilidad del compuesto.

c) Modificación conducente a alterar la distribución. Permite alterar la distribución entre distintos compartimentos consiguiéndose la exclusión de algunos o la localización selectiva en otros. Son clásicos los estudios con la Atropina (VI) y sus sales de amonio (VII). (*Figura 2.3*, anexos). La cuaternización del nitrógeno impide atravesar la barrera hematoencefálica sin alterarse las acciones anticolinérgicas periféricas.

d) Simplificación de la estructura de la molécula. Se eliminan aquellas partes de la molécula que no sean estrictamente necesarias. (Ver Anexos. *Figura 2.4*).

•Levorfanol (VII). Pertenece a la primera generación de analgésicos relacionados con la morfina, su relación estructural con la morfina es bastante evidente.

•Meperidina (VIII). Pertenece ya a la segunda generación, la molécula queda dramáticamente simplificada.

•Metadona (IX). Relación con la morfina bastante lejana.

Todas estas modificaciones con el objetivo de lograr compuestos más simples, que mantengan la actividad analgésica y que no presenten propiedades de adición.

Desventajas: Como en esencia este método se basa en técnicas de prueba y error, consume mucho tiempo y requiere grandes recursos económicos. Además el porcentaje de éxito como se dijo anteriormente es inferior al 0.1%. [12, 13]

2.1.3 Métodos QSAR.

Los denominados modelos QSAR han agrupado históricamente a todas las técnicas que han intentado establecer modelos de comportamiento de compuestos o familias de ellos en cuanto a actividad biológica se refiere, a partir de datos de un número limitado de productos.

Se plantea que los métodos que relacionan la estructura química con la actividad biológica pueden dividirse en dos grandes categorías:

1. Topológico estadísticos: Sólo tienen en cuenta la estructura química plana de la molécula y se utilizan técnicas estadísticas o de reconocimiento de patrones para encontrar las QSAR.

2. Modelado Molecular: Se consideran las propiedades de las moléculas en tres dimensiones y son importantes:

- Análisis Conformacional
- Mecánica Cuántica
- Campos de Fuerza
- Termodinámica Estadística
- Gráficos Moleculares Interactivos.

Estos últimos permiten la representación y manipulación de las moléculas en tres dimensiones lo que brinda una información esencial para comparar moléculas y estudiar la interacción entre el ligando y el receptor macromolecular.

Existen otras clasificaciones en la literatura,[12-18] no obstante, como se dijo anteriormente, es difícil encontrar una clasificación lo suficientemente amplia

dado la dificultad de englobar todos los métodos que de esta materia se conocen en la actualidad.

En esencia podemos decir que los métodos computacionales para el diseño de fármacos independientemente de su clasificación tienen en común el ahorro de tiempo y recursos lo cual es una ventaja con respecto a los métodos clásicos de prueba y error. La metodología de los mismos sigue, independientemente del modelo a utilizar, pasos comunes que se expresan en la *Figura 2.5* (Ver *Anexos*).

2.1.4 Métodos que emplean índices topológicos.

La Topología estudia las posiciones e interconexiones de los elementos dentro de un conjunto[3, 15]. Aplicada a las moléculas a dado lugar a la Topología Molecular. Desde este punto de vista no se aborda directamente el estudio de aspectos tales como: estructura tridimensional del compuesto, tipos de enlaces, ángulos de enlaces, ángulos diedro ni la naturaleza de los átomos enlazados, aunque no se puede descartar que un porcentaje significativo de esta información quede registrada subyacentemente en el tratamiento topológico de la estructura molecular, sólo importa la interconexión de los átomos entre sí.

Para esto la Topología Molecular representa a los átomos de una molécula por puntos y a los enlaces por segmentos, denominándolos vértices y aristas respectivamente, obteniéndose el grafo de la molécula, se numera aleatoriamente los átomos o vértices de la molécula y se construye la Matriz Topológica que en principio puede ser la que se muestra en la *Tabla 2.1* (Ver *Anexos*):

Luego emplea los llamados índices para caracterizar estructuralmente a un compuesto. Un índice topológico es aquel número derivado de una representación grafo-teórica que caracteriza a una molécula y que es independiente de la numeración de los elementos del grafo (invariante grafo-teórica). Por tanto trata de expresar numéricamente, en una forma más o menos

discriminante la información topológica acerca del tamaño y la forma de una estructura química dada.

La caracterización de una molécula a través de un índice topológico conlleva cierta pérdida de información ya que estamos tratando de representar un objeto tridimensional por un número simple. No obstante los índices topológicos contienen una sorprendente información estructural sobre las moléculas lo que los hace de gran utilidad en los fines prácticos de sus aplicaciones.

Una lista más completa de las propiedades que deben ser deseables para los índices topológicos fue propuesta por Randic [19] y es considerada por otros autores como de un nivel de sofisticación muy alto que deben alcanzar estos descriptores moleculares.

- Interpretación estructural directa.
- Buena correlación con al menos una propiedad.
- Buena discriminación entre isómeros.
- Localmente definidos.
- Generalizables a análogos superiores.
- Linealmente independientes.
- Simplicidad.
- No basados en propiedades físico-químicas.
- No trivialmente relacionados con otros índices.
- Eficiencia de construcción.
- Basados en conceptos estructurales familiares.
- Mostrar una dependencia correcta con el tamaño.
- Tener cambios graduales con cambios graduales en la estructura.

Una vez obtenido un índice (o varios) se establecen correlaciones entre ellos y diferentes propiedades moleculares para muestras de compuestos más o menos homogéneas; así se pueden obtener ecuaciones que relacionen tales propiedades con la estructura molecular caracterizada a través de los índices.

Si se calculan entonces los valores de los índices de nuevas moléculas, no utilizadas en la correlación, y se sustituyen en la ecuación; se podría predecir el

valor de la propiedad correlacionada para ese nuevo compuesto el cual puede no tener aún existencia física.

2.1.5 Aplicaciones.

Las aplicaciones de los índices topológicos han estado dirigidas fundamentalmente hacia la predicción de propiedades biológicas y químico-físicas (QSAR y QSPR).

-QSPR:

Las propiedades que han recibido la mayor atención en los estudios de QSPR con el uso de índices topológicos es la temperatura de ebullición (t_e). Esta propiedad se ha convertido en la más usada para comprobar la utilidad de los nuevos índices topológicos ya que la misma aparece reportada con bastante precisión para un gran número de compuestos orgánicos.

La ecuación más precisa para describir la temperatura de ebullición de los alcanos fue reportada en 1988 para todos los alcanos hasta nueve átomos de carbono:

$$t_e = -9.6(\pm 4.1) + 38.1(\pm 1.0)^1 \chi - 49.0(\pm 19.3)^0 \chi^{-1} + 5.7(\pm 0.3)^4 \chi_{pc} - 94.5(\pm 9.8) \chi_t + 8.4(\pm 2.5)^6 \chi_p. \quad \text{Ec. 1}$$

$$n = 74 \quad r = 0.9995 \quad s = 1.86 \quad F = 9030$$

De todos los índices topológicos los que mayor número de aplicaciones han encontrado son los índices de conectividad molecular, siendo empleado para la modelación de propiedades como refracción molar, susceptibilidad diamagnética, calor de vaporización, densidad, propiedades cromatográficas, tensión superficial .[4]

-QSAR:

Sólo los índices de conectividad han sido aplicados intensivamente a los QSAR ya sean solos o combinados con parámetros o propiedades químico-físicas que están relacionados tradicionalmente con la actividad biológica de los compuestos orgánicos. Algunos de los resultados de varias correlaciones entre los índices de conectividad molecular y las propiedades biológicas reportados en la literatura, [1] son resumidos en la *Tabla 2.2*. También se reporta la aplicación

de otros índices en mayor o menor grado, pero nunca con la extensión de los índices de conectividad.[1, 11, 16, 17]

Los resultados expuestos anteriormente, entre otros, ponen de manifiesto el sorprendente grado de acierto conseguido en la búsqueda y selección de estructuras con actividades farmacológicas variadas. Además se han obtenido estructuras que pueden considerarse como nuevas cabezas de serie, lo que convierte al método en una herramienta de trabajo sumamente útil para la obtención de nuevos fármacos ya que:

- son más sencillos en su planteamiento teórico que métodos como la mecánica cuántica y la mecánica molecular
- de lo anterior se desprende que su interpretación estructural resulta más sencilla.
- consume mucho menos tiempo en cálculos que los métodos antes mencionados.
- Su infraestructura informática es mucho más sencilla.[20-22]

El método no obstante posee algunas limitaciones, que se derivan tanto de su carácter semiempírico como de su propia naturaleza, por ello se hace conveniente el refinamiento posterior de las estructuras diseñadas.

2.2 Acerca del DRAGON

Es un software que le permite al químico computacional realizar una serie comprensiva de cálculos de propiedades moleculares y análisis de los datos. Se pueden calcular 1664 descriptores moleculares los que se pueden agrupar en diferentes categorías como se indica en la siguiente tabla

Tabla # 2.3 Categorías de los descriptores moleculares generados por el Dragón

No	Categoría	No. de Desc
1	constitutional descriptors	48
2	topological descriptors	119
3	walk and path counts	47
4	connectivity indices	33
5	information indices	47
6	2D autocorrelations	96
7	edge adjacency indices	107
8	BCUT descriptors	64
9	topological charge indices	21
10	eigenvalue-based indices	44
11	Randic molecular profiles	41
12	geometrical descriptors	74
13	RDF descriptors	150
14	3D-MoRSE descriptors	160
15	WHIM descriptors	99
16	GETAWAY descriptors	197
17	functional group counts	154
18	atom-centred fragments	120
19	charge descriptors	14
20	molecular properties	29

Los mismos pueden emplearse para evaluar relaciones estructura-actividad molecular o relaciones de la estructura-propiedad.

El usuario no sólo puede calcular el tipo de átomo más simple, grupo funcional y número de fragmentos, también puede calcular varios descriptores de tipo topológico y geométrico. Algunas propiedades moleculares como el logP, refractividad molar, el número de enlaces con libre rotación, los H-donadores, H-aceptadores. Es más, la regla de Lipinski (también conocido como "la regla de

5") la cual permite escoger compuestos clasificados por su actividad biológica a partir de las bibliotecas electrónicas. Los archivos de entrada para ejecutar el DRAGÓN el usuario necesita que la estructura molecular haya sido obtenida por otro software del modelado molecular específico previamente. Los formatos del archivo moleculares más comunes que se aceptan son.

1. Sybyl © Molfiles (.sm2) as provided by ChemOffice, CambridgeSoft Corp.
2. Sybyl © multiple Molfiles (.mol, .ml2) by Tripos, Inc.
3. Molfiles (.mol) by Molecular Design Ltd. (MDL)
4. Multiple SD files (.sdf) by Molecular Design Ltd. (MDL)
5. HyperChem © files (.hin) by Hypercube, Inc.
6. SMILES notations (.smi)
7. MacroModel © files (.dat, .out) by Schrodinger

Una de las principales desventajas que tiene este software para calcular descriptores moleculares es que no procede a optimizar la geometría molecular lo cual implica una limitante para cálculos mecánico cuánticos.

En nuestro trabajo solo trabajaremos con descriptores topológicos, de los cuales se emplean 81 en la obtención del modelo.[23]

2.3 Antagonistas de la angiotensina II:

2.3.1 Sistema renina-angiotensina. Receptores de la angiotensina II:

El sistema renina-angiotensina es un elemento sumamente importante en la regulación hemodinámica, así como en la de líquido y electrolitos. Todas aquellas condiciones que disminuyen el volumen sanguíneo, la disminución de la presión de perfusión renal o la concentración plasmática de sodio activan el sistema, mientras que aquellas que los aumentan, lo suprimen.

La renina se forma principalmente en las células yuxtaglomerulares del riñón, aunque hay evidencias de que diversos tejidos, entre los que se encuentran el

pulmonar, el miocárdico y el endotelio vascular, también son capaces de sintetizar renina, de modo que esta hormona posee acciones paracrinas y autocrinas.

La síntesis de angiotensina II (AII) empieza con el paso de angiotensinógeno a angiotensina I (AI) por acción de la renina. La AI, por acción de la enzima de conversión (ECA) forma AII; esta enzima es inespecífica e inactiva también quininas, encefalinas, neurotensina, hormona luteinizante y sustancia P.

Existen otras vías enzimáticas capaces de convertir el angiotensinógeno en A I o directamente en A II y enzimas independientes de la ECA que convierten la A I en AII.

La angiotensina II (AII) es un agente vasoconstrictor y estimulador de la secreción de aldosterona a la que se le atribuye importancia en la patogénesis de la hipertensión.

En condiciones fisiológicas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un importante papel en la regulación de la presión arterial y de la homeostasis hidrosalina.

En condiciones patológicas, la activación del SRAA y el aumento de los valores titulares de angiotensina II (A-II) participan en la génesis de numerosos procesos cardiovasculares que aumentan la morbimortalidad del paciente, tales como:

1. La hipertensión arterial (HTA).
2. La hipertrofia cardiaca.
3. El remodelado cardiovascular.
4. La nefropatía diabética.
5. La cardiopatía isquémica.
6. La insuficiencia cardiaca y renal.

Las acciones fisiopatológicas de la A-II son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la superficie de la membrana de las células diana. Hoy sabemos que existen, al menos, 2 tipos de receptores, denominados AT1 y AT2.:

1. Los receptores AT1 se distribuyen por todos los tejidos del adulto, en particular, en el corazón, los vasos, el riñón, el endotelio y el sistema nervioso central.

2. Los AT2, que predominan en los tejidos fetales, disminuyen tras el nacimiento y en el adulto sano se encuentran en pequeñas cantidades en el riñón, las adrenales, el corazón, el cerebro, el útero y el testículo.

También se ha descrito la existencia de receptores AT3, activados por la angiotensina III y receptores AT4, activados por la angiotensina IV en células endoteliales y musculares lisas vasculares, adrenales, el sistema nervioso central, el corazón y el riñón.

Aunque la función de los receptores AT4 no es bien conocida, participan en la regulación del flujo cerebral y en procesos de aprendizaje.

El hallazgo de que las principales acciones fisiopatológicas de la A-II están mediadas mediante la estimulación de los receptores AT1 (tabla 1.2) fue la base para el desarrollo de fármacos capaces de bloquear específicamente estos receptores (antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]). [5-10, 24-29]

2.3.2 Mecanismo de acción:

Los ARA-II producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT1, inhibiendo las acciones de la A-II mediadas por éstos, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. Su afinidad por los receptores AT1 es 10.000-30.000 veces mayor que por los AT2, por lo que a concentraciones fisiológicas no bloquean a los AT2.

Sin embargo:

1. No inhiben la actividad de la adenilil ciclasa o de la guanilil ciclasa,
2. Ni bloquean la entrada de Ca^{++} a través de los canales tipo-L
3. No bloquean los receptores alfa y beta adrenérgicos, dopaminérgicos, adenosínicos, serotoninérgicos, muscarínicos, histaminérgicos, opiáceos o gabaérgicos.

4. Tampoco modifican la vasoconstricción producida por la vasopresina (que se inhibe por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]).
5. No modifican la vasodilatación producida por la bradicinina (se potencia por los IECA).

En presencia de un ARA-II, la A-II sintetizada puede estimular los receptores AT2, que no se encuentran bloqueados y cuya expresión, además, puede haberse incrementado tras el bloqueo de los receptores AT1 como se indica en la siguiente figura.

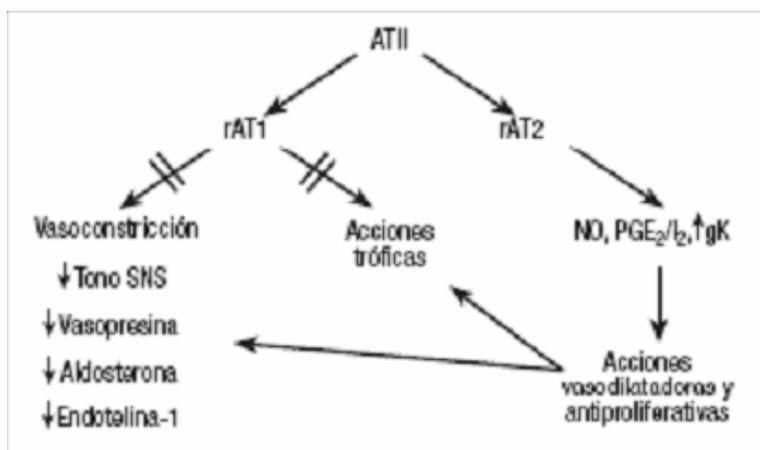


Fig. 2.6. Mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

gK: conductancia al potasio

NO: óxido nítrico

PG: prostaglandinas

rAT1/rAT2: receptores AT1 y AT2 de la angiotensina II

SNS: sistema nervioso simpático.

También bloquean específicamente las acciones vasoconstrictoras de la AII, pero no modifican las respuestas vasoconstrictoras inducidas por noradrenalina, serotonina y endotelina-1. Estos resultados confirman que los ARA II se comportan como antagonistas específicos y selectivos de los receptores AT1.

La estimulación de los receptores AT2 produce la liberación de óxido nítrico y PGE/12, que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. Es decir que las acciones vasodilatadoras y antitrombóticas producidas por los ARAII podrían ser debidas al bloqueo directo de los receptores AT1 e indirectamente a la estimulación de los AT2.[5-10, 24-29]

2.3.3 Clasificación:

Los ARA-II pertenecen a 2 grupos químicos

• Bifeniltetrazoles, entre los que se incluyen:

1. Losartán
2. Valsartán
3. Irbesartán
4. Candesartán

• No bifeniltetrazoles, que incluyen:

1. Eprosartán
2. Telmisartán.

2.3.4 Reacciones adversas:

Los ARAII presentan una excelente tolerancia clínica. En general, las reacciones adversas son de intensidad moderada y solo las cefaleas, astenia, vértigo y mareos superan una incidencia del 1%, siendo el porcentaje de pacientes que discontinúan el tratamiento similar al del grupo de placebo. No hay diferencias en la incidencia de reacciones adversas en pacientes con edades $\geq 65-75$ años o en función del sexo o la dosis del fármaco ensayada.

Dado a que no liberan ni potencian la acción de las cininas, tienen un riesgo mínimo de producir tos, urticaria, o angioedema. Se han descrito casos aislados de edema de los labios y de los párpados y enrojecimiento facial en pacientes en pacientes con hipersensibilidad a penicilina o aspirina.

Pueden producir hipercaliemia y deteriorar la función renal en ancianos sin historia previa de nefropatía. Otros efectos secundarios menos frecuentes son

las alteraciones del gusto, hipersalivación, alteración de las pruebas hepáticas, rash y leucopenia.

Como otros inhibidores del SRAA, disminuyen el tono de la arteriola eferente, la presión capilar glomerular y el filtrado glomerular, pudiendo producir un aumento en los niveles plasmáticos de urea y creatinina en pacientes con estenosis renal bilateral o con estenosis de la arteria renal con riñón único. Al igual que otros vasodilatadores, se administraran con precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.[6-10, 24-26, 29, 30]

2.3.5 Beneficio del uso de los ARAlI:

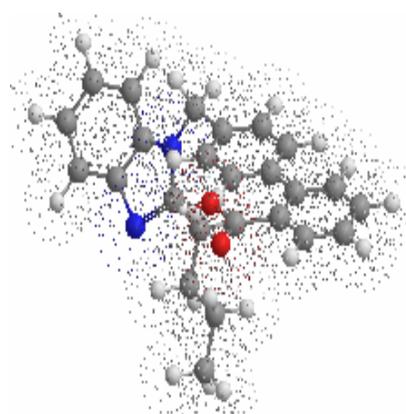
Su eficacia en el tratamiento de la HTA, se ha puesto de manifiesto en ensayos clínicos. Presentan un buen perfil de efectos adversos y de seguridad, lo que unido a su buena tolerancia, convierte a los ARAlI en una importante alternativa terapéutica. Son la mejor alternativa posible para los pacientes que no toleran los IECAS, tanto con fines de control sintomático como pronósticos.

Los pacientes que siguen tratamiento con IECA, al cabo de cierto tiempo presentan valores plasmáticos activados de angiotensina II y aldosterona (lo que se conoce como fenómeno de escape), lo que puede ser inhibido mediante la combinación con ARA-II.

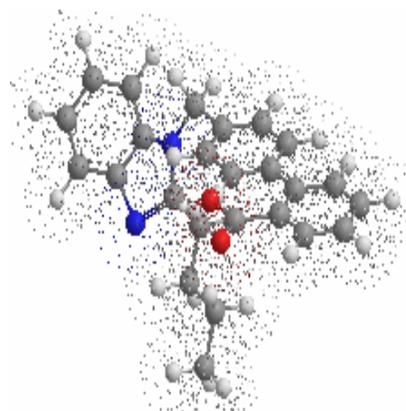
La asociación de los mismos con diuréticos potencia el efecto antihipertensivo de ambos, pues contrarrestan la pérdida de potasio que provocan los diuréticos de Asa y las tiazidas.

Al igual que los IECA (fármacos de primera elección) su uso como antihipertensivos está indicado en pacientes que presentan las siguientes patologías asociadas, asma o broncopatía obstructiva crónica, diabetes, depresión, hiperuricemia, vasculopatías periféricas, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca.

Materiales y Métodos



Resultados y Discusión



4- RESULTADOS Y DISCUSION.

El primer paso para encontrar un modelo teórico que permita descubrir nuevos fármacos es diseñar una serie de entrenamiento representativa y aleatoria. En este trabajo se ha contado con una amplia data de 202 compuestos que comprenden compuestos activos e inactivos y estos últimos divididos en varios grupos farmacológicos. Esta data fue dividida en dos subseries, para conformar así las series de entrenamiento y de predicción, en el primer caso esta conformada por 41 compuestos activos y 135 compuestos inactivos, la serie de predicción quedó integrada por 7 compuestos activos y 19 inactivos. Con los compuestos que conforman la serie de predicción se le realizó un análisis de Cluster K-means (STATISTICA 6.0). Los mismos se agrupan en 7 cluster teniendo en consideración la variabilidad estructural en la data de los inactivos (Tabla 4.1) . A continuación se muestra la representación gráfica del análisis de cluster.

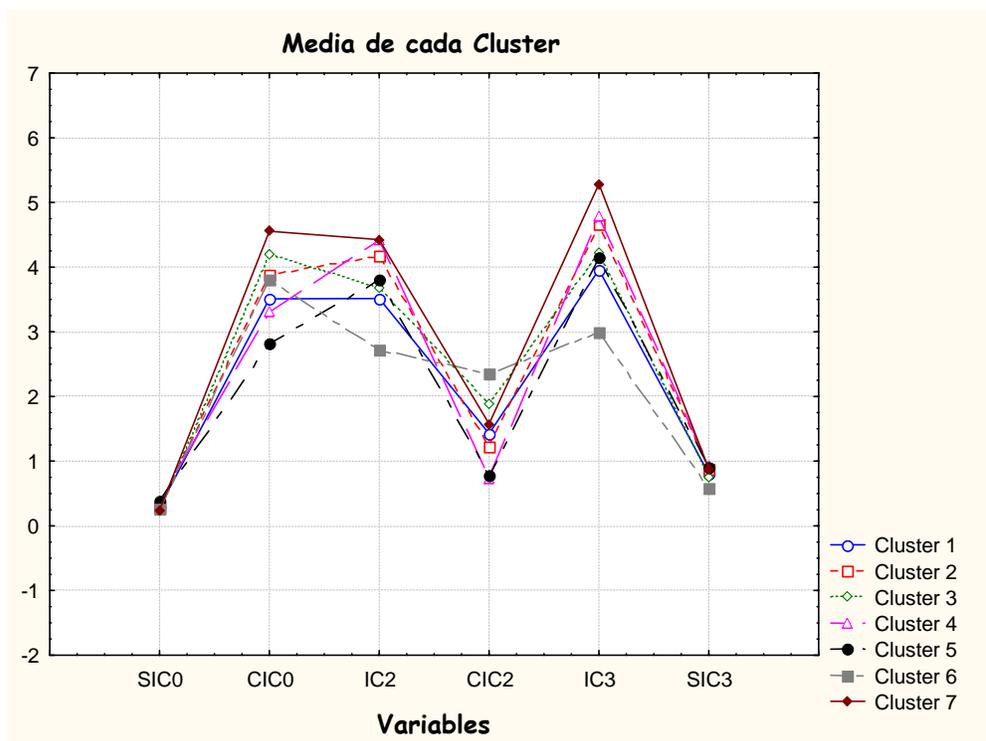


Figura4.1 Representación gráfica de las media de cada cluster por variables.

En el análisis inicial, para los compuestos activos se encontró que se agruparon mayoritariamente en un cluster lo cual es indicativo de la regularidad estructural de los mismos, demostrando que la data empleada es homogénea, resulta significativo el hecho de que solo dos compuestos perteneciente a la serie de los activos se ubican en un cluster integrados por compuestos inactivos y que a su vez en el cluster de los compuestos activos se encuentran dos compuestos perteneciente a la serie de los inactivos, y que con posterioridad en el modelo de clasificación están mal clasificados, en tanto para la serie de los inactivos se agrupan en 6 cluster, indicativo esto de lo heterogéneo de la data, hecho este de importancia notable en los resultados que se esperan obtener ya que así existe una amplia variación en la estructura de los compuestos empleados. En el análisis de cluster se emplearon 6 variables que son las que aparecen en el modelo predictivo obtenido mediante la técnica de análisis discriminante empleando forward stepwise como estrategia de selección de variables para encontrar un modelo estadístico que permitiera predecir y evaluar la actividad antagonista sobre los receptores AT1 de la angiotensina II. En este análisis se trabajó con una matriz de 176 casos con 82 variables, donde la Actividad es la variable dependiente. Se fijó una probabilidad de 0.5 para ambos grupos, obteniéndose un modelo aceptable al modelar con las variables: SIC0, CIC0, IC2, CIC2, IC3, SIC3, cuya matriz de clasificación, niveles de significación de las variables, así como el aporte de cada una de ellas al modelo (R-Sqr) son satisfactorios como se muestra en las tablas correspondientes. Con estos resultados se procedió a obtener un modelo a partir de la serie de entrenamiento escogida, el cual incluye las variables que se indican a continuación.

Tabla 4.2 Variables incluidas en el modelo

Variables	G_1:1 p= .23762	G_2:-1 p= .76238
SIC0	-7088.72	-7852.53
CIC0	-1300.63	-1448.29
IC2	5157.89	5358.63
CIC2	5083.87	5276.74
IC3	-4977.50	-5101.81
SIC3	25379.14	25972.88
Constante	-9631.03	-9842.26

El modelo obtenido se refiere a continuación.

$$Act = -763.8 * SIC0 - 147.7 * CICO - 200.7 * IC2 + 192.9 * CIC2 - 124.3 * IC3 + 593.7 * SIC3 - 211.2 \quad \text{Ec. 2}$$

N=176

R = 97.73

F =121.57

λ =0.21

Este modelo obtenido a partir de los resultados en el análisis de Cluster permite una buena clasificación para el caso de los activos de 92.68 % y 99.26 para los inactivos y una buena clasificación total de 97.73 %.

Donde λ es la lamda de Wilks', D^2 es la distancia de Mahalanobis y la F es la razón de Fisher.

La λ de Wilks' puede tomar valores entre 0 (discriminación perfecta) y 1 (no discrimina). La selección de los modelos se realizó en base a la calidad estadística de los mismos, los estadígrafos de comparación multivariada tenidos en cuenta para este fin fueron, en primer lugar la lambda (λ) de Wilks. De un conjunto elevado de modelos obtenidos se seleccionaron sólo aquellos cuyo valor de λ es el más pequeño posible, ya que permite evaluar la hipótesis de que dos o más grupos provienen de poblaciones con medias significativamente diferentes para un conjunto de variables. Debido a que valores pequeños de (λ) indican diferencias entre las medias de grupos, este se considera uno de los mejores criterios de comparación multivariada. Otro criterio estadístico importante a la hora de decidir qué modelo se debía seleccionar para realizar clasificaciones de calidad en el proceso de diseño de fármacos fue el cuadrado de la distancia de Mahalanobis (D^2), la cual es una especie de distancia entre los centroides de cada uno de los supuestos grupos, por lo tanto su valor indicará, de una manera proporcional, la diferencia entre ambos, para grupos idealmente separados entre si la D^2 como estimador insesgado de la F de Fisher debe ser mayor o igual a esta para demostrar significación estadística en la prueba de hipótesis, ninguno de los modelos encontrados cumplió este requisito lo cual indica que no hay una separación total entre los grupos sino que existe cierta superposición.([33, 34]) en este caso D^2 es menor que F, indicando que existe un solapamiento entre los grupos reales, este hecho puede ser

explicado por la existencia de moléculas con un comportamiento dual pero no reportado en el grupo de los inactivos en la serie de entrenamiento. Un ejemplo puede ser los analgésicos. En la práctica médica son muy conocidos casos de compuestos con dicho comportamiento, como es el acetaminofeno, es por esa razón que se emplea el porcentaje de buena clasificación para evaluar cuando un modelo posee un alto poder discriminatorio entre dos grupos diferentes. Se hizo una valoración de la efectividad del proceso de clasificación. Para ello se tuvo en cuenta los resultados de la matriz de clasificación, para asegurar la alta calidad del modelo sólo se tomaron aquéllos en los cuales el porcentaje de casos bien clasificados no fuera inferior al 78%, en este sentido se tuvo en cuenta que el porcentaje de casos bien clasificados para el grupo de sustancias inactivas fuera alto, para evitar la aparición de “falsos activos” a la hora de la predicción, lo cual muestra la calidad de los modelos ya que evita la mala selección de un compuesto en el momento de realizar un diseño racional de fármacos. Además de esto, se prestó especial atención como criterio final de selección, a la capacidad predictiva de los modelos, caracterizado por el porcentaje de buena clasificación en la serie de predicción.

A continuación se muestra la matriz de clasificación obtenida empleando la serie de entrenamiento.

Tabla 4.3 Matriz de Clasificación obtenida para la serie de entrenamiento

Grupos	Porcentaje Correcto	G_1: -1	G_2: 1
G_1: -1	99.26	134	1
G_2: 1	92.68	3	38
Total	97.73	137	39

Para la discriminación de compuestos activos/inactivos estudiados en este trabajo el modelo clasifica 92.68 % y 99.26 para los activos e inactivos respectivamente una buena clasificación total de 97.73 % en la serie de entrenamiento. El porcentaje de falsos activos y falsos inactivos en la serie de

entrenamiento es 7.32 y 0.74 % respectivamente. Los falsos activos son aquellos compuestos inactivos que el modelo clasifica como activos y los falsos inactivos son los positivos que el modelo clasifica como inactivos. En la Tabla # 4.4, se muestran los compuestos con la probabilidad posterior de clasificación y los porcentajes de buena clasificación calculados a partir de las distancias de Mahalanobis.

Uno de los criterios más importante para la aceptación o no de un modelo discriminante tal como se muestra en este trabajo está basado en los estadísticos de la serie de predicción externa.

Tabla 4.5 Matriz de Clasificación obtenida para la serie de predicción

Group	Percent	G_1: -1	G_2: 1
G_1: -1	100	19	0
G_2: 1	85.71	1	6
Total	96.15	20	6

El modelo clasifica el 85.71 y 100 % de los activos e inactivos respectivamente, para una clasificación global del 96.15 %. En la Tabla 4.6 se dan la probabilidad de clasificación posterior para la serie de predicción según los mismos criterios que para la serie de entrenamiento, así como los porcentajes de buena clasificación. El porcentaje de falsos activos e inactivos en la serie de predicción es: 4.29% y 0.00 %, respectivamente. El porcentaje de falsos activos e inactivos como se describió anteriormente es el % de compuestos mal clasificados en cada una de la respectivas series esto puede estar motivado por diversos factores; uno de los cuales puede estar asociado con la metodología de cálculo del Dragon, la cual opera con descriptores moleculares los que codifican información estructural, y como es bien conocido de los estudios de REA en la molécula de un fármaco se puede encontrar una parte farmacófora y otra correspondiente a los grupos transportes, los cuales no son esenciales para la actividad pero al estar presentes en la molécula se tiene en cuenta su influencia

sobre el cálculo del descriptor molecular, entonces puede darse el caso que exista una mayor contribución de los grupos transportes al descriptor que no del grupo farmacóforo; esto evidentemente puede llevar a clasificar un fármaco inactivo como activo y viceversa. También asociado con la presencia de grupos transportes en determinadas moléculas que pueden ser farmacofóricos en otros fármacos surge una segunda problemática, tal puede ser el caso que se ilustran en la Figura 4.2 como es el del Ibuprofen y la bencilpenicilina.

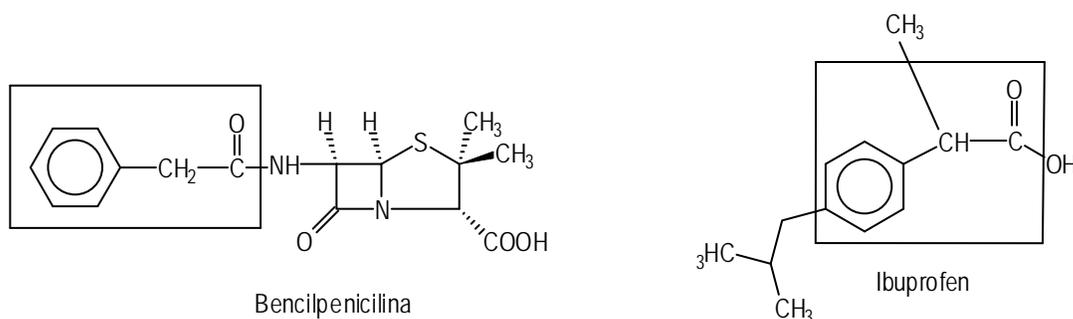


Figura 4.2 Comparación entre Bencilpenicilina e Ibuprofen considerando el fragmento del grupo bencil

Nótese que en la región seleccionada en la estructura de cada fármaco aparece el grupo fenilacetilo; en cada uno de estos compuestos dicho grupo cumple funciones diferentes, para el caso de la bencilpenicilina este es un grupo transporte que cumple una función metabólica al estar destinado fundamentalmente a impedir la degradación por las Beta-lactamasas al ejercer impedimento estérico sobre la región vulnerable a dichas enzimas en el sistema beta- lactámico mientras que para el Ibuprofen forma parte del grupo farmacofórico, esencial para la actividad. De forma similar ocurre en el caso del anillo piridínico como sustituyente en el caso de algunas cefalosporinas (Ver Figura 4.3)en las que actúa como grupo transporte con el fin de mejorar la unión a proteínas plasmáticas y en algunos antiinflamatorio forma parte del fragmento indispensable para la actividad en este caso se encuentran el ácido nilíxico y la cefaloridina, antiinflamatorio el primero y potente antibacteriano de administración parenteral el segundo.

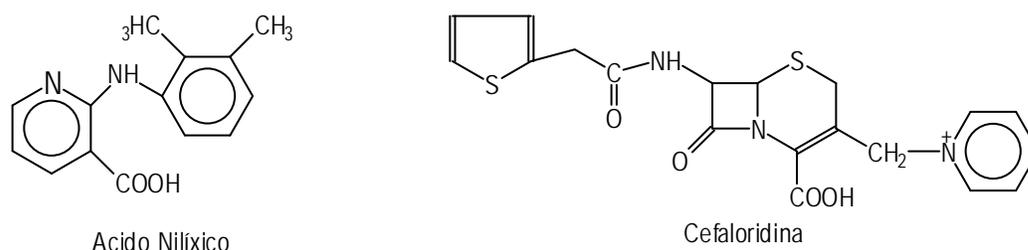


Figura 4.3 Comparación entre el Acido Nilixico y Cefaloridina y la contribución del anillo de piridina.

En otros casos los grupos transportes se emplean para mejorar propiedades organolépticas, de lo que es un ejemplo la función de los ésteres de los ácidos carboxílicos empleadas para enmascarar sabor amargo en el caso de algunos antibióticos y empleados como función principal en algunos antiinflamatorios.

4.1 Comparación con otros modelos reportados

En otros trabajos realizados por investigadores del Departamento de Farmacia en la Universidad Central de las Villas se reportan modelos predictivos para la actividad objeto de estudio en nuestro trabajo, a continuación se muestra el modelo reportado.

$$Actv = -0.0324 * M_0 M_0 + 0.075 * M_0 M_1 - 0.0025 * M_1 M_3 + 15.52 \quad \text{Ec. 3}$$

$$N = 714 \quad R = 99.02 \quad F = 218.53 \quad \lambda = 0.51$$

Donde los M_x son los descriptores moleculares calculados según la metodología empleada y se denomina Momentos Espectrales, en la ecuación anterior estos aparecen multiplicados lo que indica la interacción entre variables, es de significar la implicación que tienen los descriptores de orden 0, lo cual nos da criterio de la influencia que tiene el tamaño molecular, ya que M_0 en este caso coincide con el número de átomo de la molécula.

En nuestro caso el software empleado permite calcular como se ha indicado anteriormente un gran número de descriptores moleculares pero que no todos se han podido calcular para la data, pues en disímiles caso se consideran aspecto de carácter local en la molécula, como enlaces a heteroátomos de forma general, o átomos específicos como los halógenos, formación de enlaces

de hidrógenos, que si existe el caso de una molécula en la data que no cumpla uno de estos requisitos no pueden ser calculados dichos descriptores para ese compuesto, esto implica modificar la cantidad de variables, pues se deben escoger las que puedan ser calculadas para toda la data y lograr la uniformidad en la misma, a pesar de ello se han empleado 81 descriptores en la obtención del modelo.

Los principales estadísticos para este modelo se reportan en la siguiente tabla
Tabla 4.7 Criterios estadísticos tanto para la serie de entrenamiento como de predicción.

SERIE DE ENTRENAMIENTO		
Parámetros	Modelo obtenido	Modelo reportado
Ecuación		
N	176	714
λ	0.21	0.51
F	121.57	218.53
D^2	20.45	20.94
R	97.73	99.02
Serie de predicción		
N	26	328
λ	0.21	0.51
F	121.57	218.53
D^2	20.45	20.94
R	96.15	76.52

Como se puede apreciar de la tabla anterior nuestro modelo supera al reportado, es de significar el incremento en los porcentajes de buena clasificación total tanto para la serie de entrenamiento como para la serie de predicción, siendo

mucho más significativo para esta última. Otro estadístico de importancia es la λ de Wilks que nos ofrece criterio de discriminación, en nuestro modelo su valor es mucho más cercano a 0, valor el cual sería el de discriminación perfecta.

4.2 Evaluación de compuestos obtenidos por Modelación Molecular.

Tomando como base reportes de otros trabajos[27] en los cuales se han evaluados nuevos compuestos obtenidos por Modelación Molecular específicamente disociación molecular, esto es, modificar una estructura activa simplificándola gradualmente hasta obtener la mayor simplificación posible que mantenga actividad biológica, lo cual proporciona información sobre cuales grupos químicos son más importante en la estructura de partida y cuáles pueden ser removidos o sustituidos sin mayores riesgos para la actividad. Tomamos como compuesto de partida el Losartán. (figura 4.4)

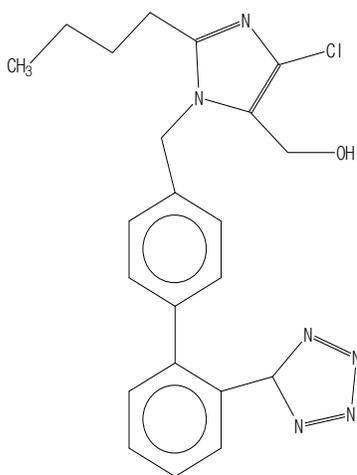
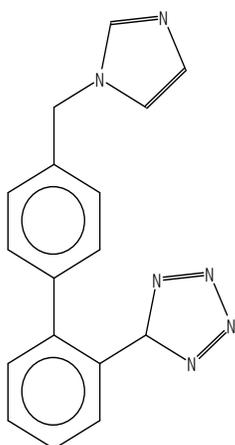


Figura 4.4 Estructura química del Losartán

Se fueron realizando varias modificaciones estructurales en el mismo que involucran deleciones y/o sustituciones originándose una serie de derivados teóricos, de los cuales han resultado 4 con contribución positiva a la actividad, es importante destacar que esta selección se realizó tomando como criterio resultados de trabajos anteriores[27] donde ya se había aplicado este método pero tomando como consideración un previo análisis de contribución de enlaces empleando los descriptores Moleculares calculados con la metodología ToSS MODE, en nuestro caso hemos empleados descriptores moleculares generados

por el DRAGON el cual no permite calcular contribución de enlace, pero al ser evaluados como posibles nuevas entidades moleculares estos compuestos obtenidos por modificación molecular han resultado contribuir positivo a la actividad 4 de ellos cuyas estructuras se refieren a continuación en la tabla 4.8. Se observa como la molécula de partida soporta grandes cambios sin perder la actividad biológica, De este primer resultado se deduce que la actividad tolera un rango variable de tamaño molecular de los fármacos, si comparamos el Losartán prototipo de la farmacomodulación, y lo comparamos con el compuesto CM-4, notaremos que difieren notablemente, sin embargo ambos contribuyen positivamente a la actividad. De los resultados anteriores podemos sugerir que la zona de importancia en la interacción con el receptor biológico es la conformada por el fragmento que se muestra a continuación.

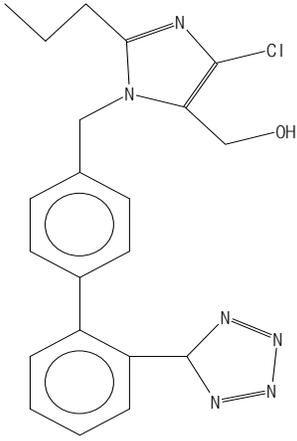
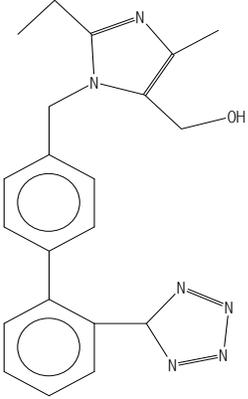
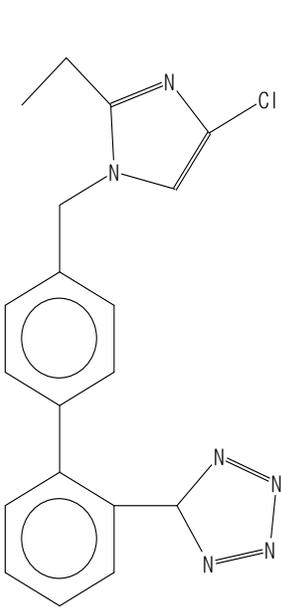


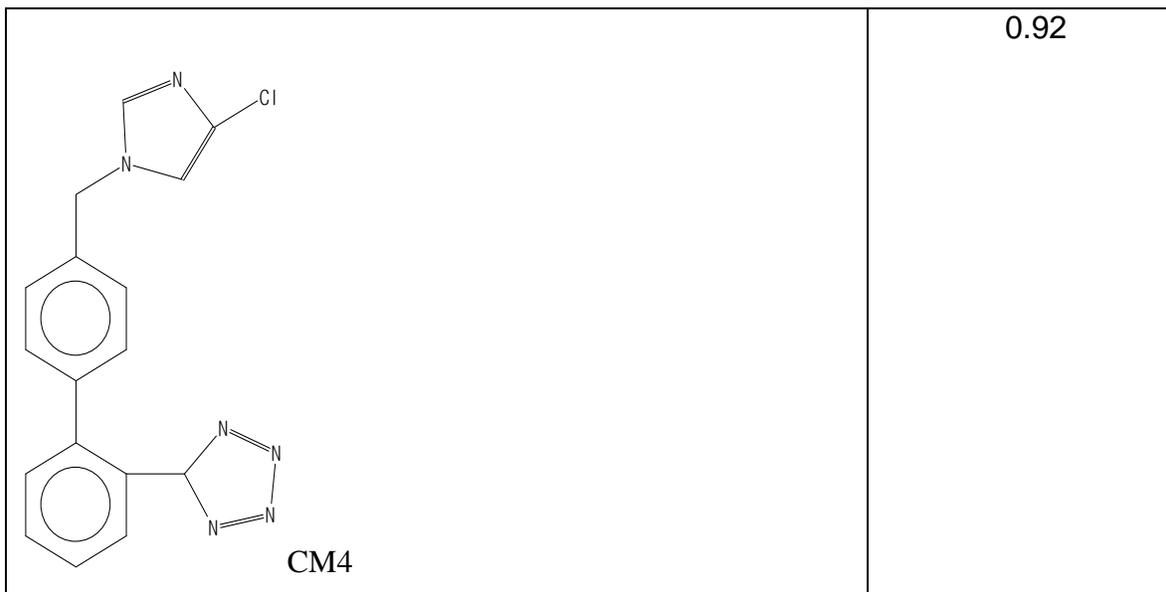
FM-1

Figura 4.5 Fragmento de mayor importancia en la interacción fármaco receptor para los compuestos considerados antagonistas de la AII

Lo que nos lleva a plantear que la interacción debe realizarse con sitios de baja densidad de carga negativa en el receptor.

Tabla 4.8 Estructura y Contribución a la actividad de nuevos compuestos obtenidos por modelación Molecular partiendo del Losartán

Estructura	Contribución
 <p>CM1</p>	0.78
 <p>CM2</p>	0.70
 <p>CM3</p>	0.69



Cuando se evalúan compuestos con mayor modificación resultan inactivos, es decir con contribución negativa a la actividad.

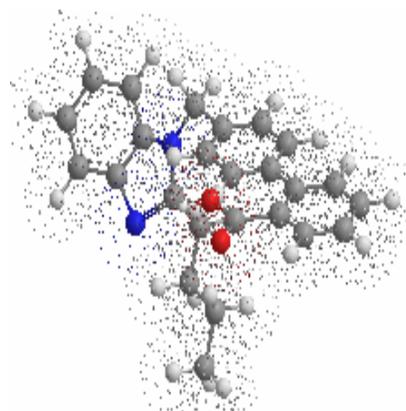
Se evidencia que a pesar de los resultados discutidos hasta aquí, hay un nivel de magnitud o volumen molecular mínimo que debe cumplirse para mantener una contribución positiva a la actividad, así se pone de manifiesto que un fármaco no es la simple suma de sus grupos activos o farmacóforos, sino el conjunto de todos los fragmentos que determinan su existencia como un todo, contando con regiones que proporcionan capacidad de llegar a las zonas activas de la biofase orgánica e interactuar con los receptores resultado del cual se manifiestan los efectos farmacológicos. En muchos fármacos esto puede tener una influencia relativa, pues un grupo o fragmento puede ser a la vez farmacóforo y facilitar además en alguna medida la llegada al sitio de acción, si la accesibilidad a los receptores biológicos es grande la importancia de grandes grupos transporte es poca, o incluso puede afectar la actividad en muchos casos por dificultades estéricas para formarse el complejo fármaco-receptor.

En nuestro caso se puede apreciar que el factor que se puede modificar es la lipofilia pues solo es permitido prácticamente restar carbonos en la cadena carbonada y mantener la actividad, no ocurriendo esto si se modifican los

sistemas heterocíclicos, lo que parece indicar que los mismos forman parte del farmacóforo.

De los resultados de diseñar nuevas moléculas como posibles nuevos agentes activos como bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II se abre una promisorio alternativa en el descubrimiento de nuevos fármacos ya que pudieran ser considerados nueva cabezas de serie y generar nuevas bibliotecas de compuestos que faciliten los tamizados virtuales.

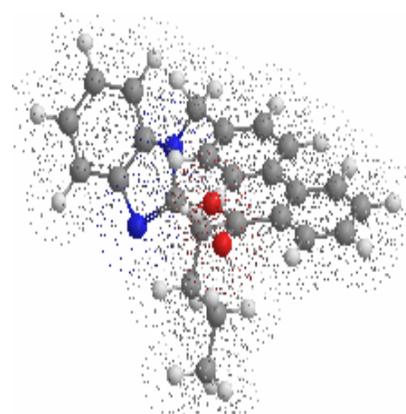
Conclusiones



5. CONCLUSIONES.

- Se realizó un análisis de Cluster que demostró la regularidad estructural en la data de los activos y la heterogeneidad en los inactivos
- Se confeccionó una serie de entrenamiento y una de predicción que permitió obtener un modelo predictivo de la actividad bloqueadora de los receptores AT1 de la angiotensina II
- Se proponen la estructura de posibles nuevos fármacos con actividad potencialmente bloqueadora de los receptores AT1 de la angiotensina II

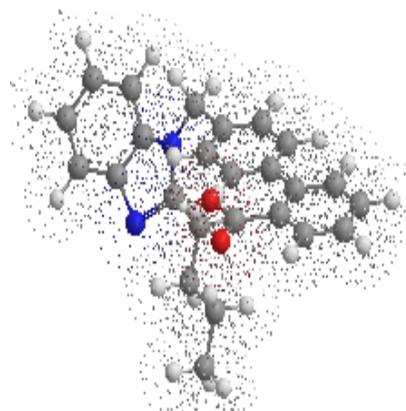
Recomendaciones



6. RECOMENDACIONES

- Que se obtenga un modelo predictivo empleando descriptores mecánico cuánticos y se compare con el obtenido con descriptores topológicos
- Que se evalúen compuestos sintetizados por otros centros del país.
- Que se sinteticen los posibles nuevos compuestos activos para ser evaluados biológicamente.

Bibliografía

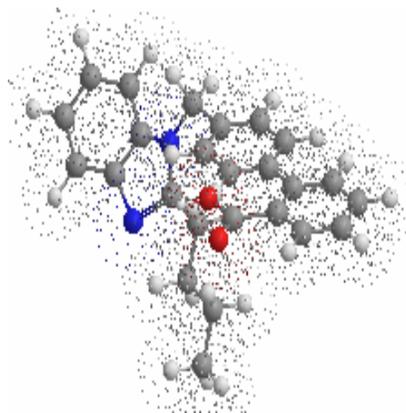


7. Bibliografía

1. Gálvez, J. and R. Garcia, *Diseño de fármacos por conectividad molecular*. 1994, Madrid: Farmaindustria. 355-384.
2. Estrada, E., *Spectral moments of the edge adjacency matrix in molecular graphs. 1. definition and applications to the prediction of physical properties of alkanes*. Journal. Chem. Inf. Comput Sci, 1995. **4**(35): p. 31-33.
3. Estrada, E., *Edge adjacency relationships in molecular graphs containing heteroatoms: a new topological index related to molar volume*. Journal. Chemical Information Computation Science, 1995. **4**(35): p. 701-707.
4. Estrada, E., *Spectral moments of the edge adjacency matrix in molecular graphs. 2. Molecules containing heteroatoms and QSAR applications*. Journal. Chem. Inf. Comput. Sci, 1997. **4**(37): p. 320-328.
5. Florez, J., *Farmacología Humana*. 2002, Madrid: Masson S.A.
6. González, V., L. Fernández, and A. Ruibal, *Antagonistas de los receptores de la angiotensina-II: revisión de estudios multicéntricos*. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias, 2005. **4**(1).
7. J., T. and R. Caballero, *Los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II han cumplido las expectativas*. Monocardio, 31. Juan Tamargo, Ricardo Caballero. **4**(3).
8. López-Farré, A. and J. Guerra, *Otros efectos de los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II*. Laboratorio de Investigación Cardiovascular e Hipertensión, 2004. **2**(10): p. 108-113.
9. Publica, E.A.d.S., *Antihipertensivos antagonistas de los receptores de la angiotensina II: puesta al día*. Boletín terapéutico Andaluz, 2000. **16**(1).
10. Tamargo, J., et al., *Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II han cumplido las expectativas*. Monocardio, 2002. **4**(3).
11. Kubinyi, H., In Hansch, C., Sammes, P. G., Taylor, J.B. and Ramdsen, C.A. , *Quantitative Drug Design*, Pergamon. Medicinal Chemistry, 1990. **4**(5): p. 589-643.
12. Gago, F., *Métodos computacionales de modelo molecular y diseño de fármacos*. 2000, España: Farmaindustria. 254-256.
13. Font, A. and V. Monte, *Métodos variacionales*. 1994, España: Farmaindustria.
14. Gao, H., *Application of BCUT metrics and genetic algorithm in binary QSAR analysis*. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 2001(41): p. 402-407.
15. Ivanciuc, O., Ivanciuc, T., & Balaban, A.T., *Quantitative structure-property relationship evaluation of structural descriptors derived from the distance and reverse Wiener matrices*. Journal of Molecular Design, 2002. **1**(1): p. 467-487.
16. Livingstone, D.J., Greenwood, R., Rees, R., & Smith, M.D., *Modelling mutagenicity using properties calculated by computational chemistry*. Journal .Math. Chem, 2002. **4**(13): p. 21-33.

17. Ortiz, J.V., *Virtual Darwinian drug design: QSAR inverse problem, virtual combinatorial chemistry, and computational screening*. *Comb. Chem.High Throughput Screening*. Vol. 4. 2001, new york. 295-310.
18. Tropsha, A. and W. Zhang, *Identification of the descriptor pharmacophores using variable selection QSAR: Applications to database mining*. *Current Pharmaceutical Design*,. 2001, new york. 599-612.
19. Randic, M., *SAR and QSAR in Environmental Research*. *Journal .Math. Chem*, 1991. **4**(2): p. 31-55.
20. Avendaño, M. and J. Tamargo, *Nuevos avances en Medicamentos*. 2004, España: Real Academia Nacional de Farmacia.
21. Domínguez, A. and J. Soto, *FARMAECONOMÍA E INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS EN LA SALUD: PRINCIPIOS Y PRÁCTICA*. 2001, España: Real Academia Nacional de Farmacéuticos.
22. Manfred, E., *Burgers's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. 1997, New York.
23. 2.1, S.v., *DRAGON*. 2002, Milano Chemometrics and QSAR research group department of environmental sciences Milam-Italy.
24. Alba, G. and J. Altimiras, *ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA II)*. *The Pharmaceutical Letter*, 2000. **8**(5).
25. Barreto, D. and A. Hernandez, *Antagonistas de la angiotensina II*. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*, 1999. **13**(2): p. 158-166.
26. de Gasparo, M., K. Catt, and T. Inagami, *International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors*. *Molecular Pharmacology*, 2000. **52**(3): p. 415-472.
27. Fernández, Y., *Modelación de la Actividad Inhibitoria sobre la Enzima Convertidora de Angiotensina*, in *Departamento de Ciencias Farmacéuticas*. 2005, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas: Santa Clara.
28. Hernández, E., *Modelación multivariada de la actividad cardiovascular*, in *Departamento de Ciencias Farmacéuticas*. 2001, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas: Santa Clara.
29. Pineda, V., *IECA y ARA II: diferencias y similitudes* *Boletin terapeutico de Castilla de La mancha* 2003. **4**(1): p. 1-8.
30. España, C.G.d.C.O.F.d., *Base de Datos de Medicamento*. 2002, SERVITEL.
31. Uwe, J., et al., *6-Substituted Benzimidazoles as new nonpeptide Angiotensin II receptor antagonist: Synthesis, Biological Acitivity Relationships*. *Journal of medicinal chemistry*, 1993. **36**(25): p. 4040-4051.
32. Negwe, M., *Organic-chemical Drugs and their synonyms*. 1987: Ed. Akademie-verlag.
33. Krishnaiah, P., *Handbook of Statistics. NORTH-Holland Publishing company*. 1982, New York.
34. Linares, G., *Análisis de Datos*. 1990, Cuba: UH.

Anexos



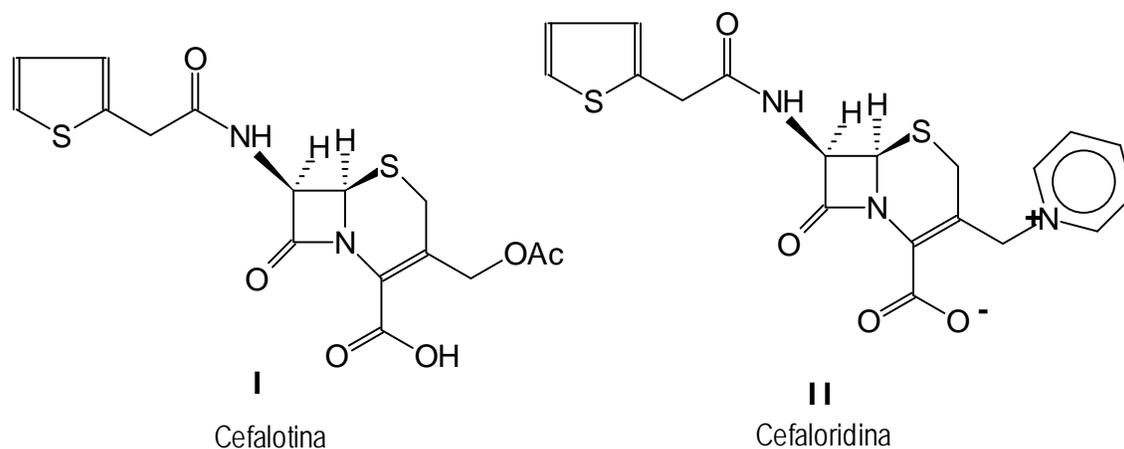


Figura 2.1: Estructuras de la Cefalotina y Cefaloridina. Ejemplos de protección de sistemas multienzimáticos.

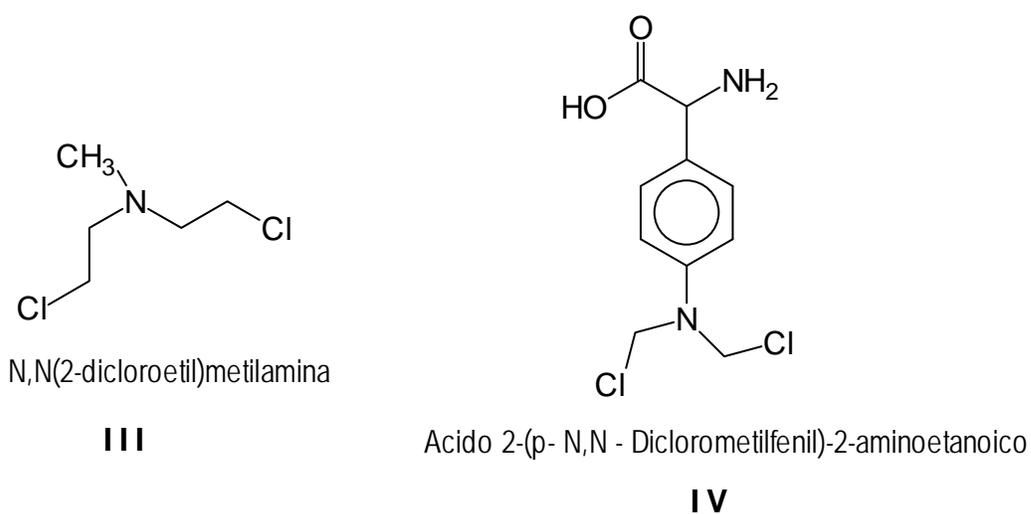


Figura 2.2: Ejemplos de transformaciones para lograr aumento de la selectividad de la acción.

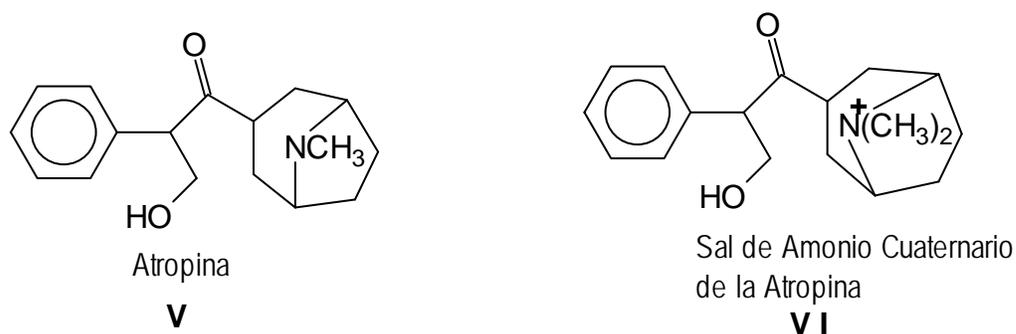


Figura 2.3: Estructura de la Atropina y de una sal de amonio cuaternario. Ejemplo de modificación destinada a modificar la distribución.

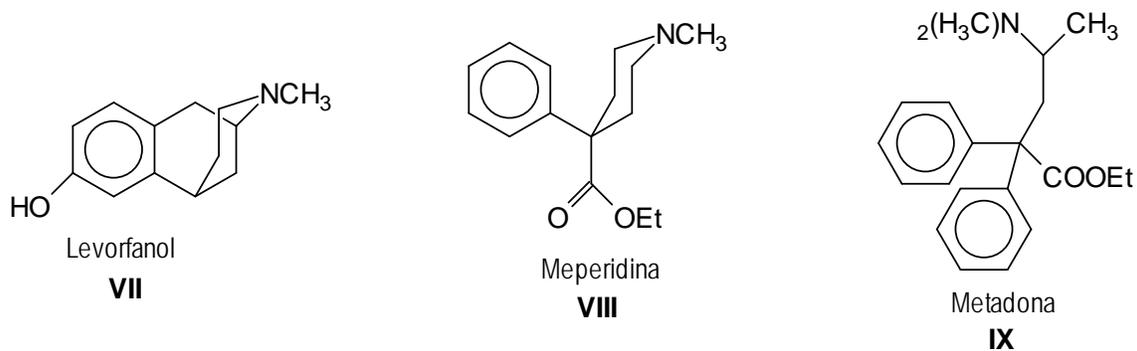


Figura 2.4: Estructuras del Levorfanol, Meperidina y Metadona. Ejemplo de simplificación de la estructura molecular.

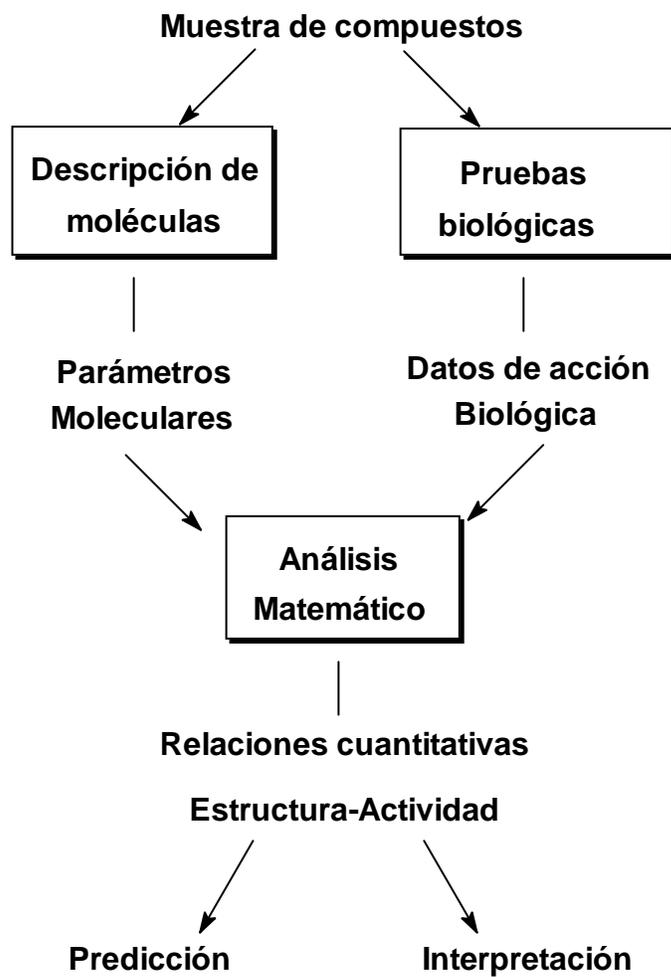


Figura 2.5: Etapas generales de un método QSAR.

Tabla 2.1: clasificación de la matriz topológica

Nombre	Símbolo	Definición
Adyacencia de vértices	$A=[a_{ij}]$	$a_{ij} = 1$ ssi i adyacente a j $a_{ij} = 0$ de otro modo
Adyacencia de aristas	$E=[e_{ij}]$	$e_{ij} = 1$ ssi i adyacente a j $e_{ij} = 0$ de otro modo
Distancia entre vértices	$D=[d_{ij}]$	$d_{ij} = d_{ji}$ ssi $i \neq j$ $d_{ij} = 0$ de otro modo

Tabla 2.2: resumen de las aplicaciones de los índices topológicos a los estudios QSAR

Propiedad	clase de compuesto	r
Presión anestésica	gases	0.966
Potencia anestésica	éteres	0.986
Actividad edulcorante	nitroanilinas	0.953
Factores de bioconcentración	Contaminantes org.	0.97
Coefficientes de adsorción en suelos	Contaminantes org.	0.99
Propiedad	clase de compuesto	r
Toxicidad de Hongos	Varios	0.965
Conversión de citocromos	Fenoles	0.914
Inhibición de A. Níger	Alcoholes bencílicos	0.937
Toxicidad en moscas	Fosfatos	0.975
Actividad antimicrobiana	Éteres	0.957
Actividad antiviral	Bencimidazoles	0.95
Clasificación de esteroides	Esteroides	-
Acción hipnótica	Barbituratos	0.926
Actividad antimicrobiana	Halogenuros de alquil fenoles	0.975

Tabla 4.1: Distribución de casos por Cluster

Cluster1	Cluster2	Cluster3	Cluster4	Cluster5	Cluster6	Cluster7
No. de casos 51	No. de casos 14	No. de casos 23	No. de casos 22	No. de casos 34	No. de casos 12	No. de casos 46
C 19	C 77	C 54	C 51	C 52	C 59	C 1
C 43	C 96	C 62	C 69	C 58	C 60	C 2
C 44	C 118	C 63	C 80	C 64	C 61	C 3
C 45	C 121	C 75	C 81	C 67	C 66	C 4
C 49	C 134	C 76	C 84	C 70	C 68	C 5
C 53	C 136	C 99	C 91	C 71	C 101	C 6
C 55	C 139	C 103	C 92	C 74	C 120	C 7
C 56	C 141	C 108	C 104	C 78	C 143	C 8
C 57	C 153	C 111	C 109	C 82	C 168	C 9
C 65	C 161	C 112	C 110	C 85	C 173	C 10
C 72	C 163	C 116	C 114	C 89	C 185	C 11
C 73	C 169	C 122	C 115	C 97	C 200	C 12
C 83	C 188	C 124	C 117	C 100		C 13
C 86	C 189	C 127	C 125	C 102		C 14
C 87		C 132	C 126	C 119		C 15
C 88		C 133	C 138	C 129		C 16
C 90		C 152	C 159	C 135		C 17
C 93		C 158	C 166	C 137		C 18
C 94		C 172	C 175	C 142		C 20
C 95		C 184	C 180	C 145		C 21
C 98		C 187	C 182	C 148		C 22
C 105		C 191	C 199	C 149		C 23
C 106		C 193		C 156		C 24
C 107				C 157		C 25
C 113				C 160		C 26
C 123				C 162		C 27
C 128				C 171		C 28
C 130				C 177		C 29
C 131				C 179		C 30
C 140				C 183		C 31
C 144				C 192		C 32
C 146				C 197		C 33
C 147				C 198		C 34
C 150				C 202		C 35
C 151						C 36
C 154						C 37
C 155						C 38
C 164						C 39
C 165						C 40

Anexos

C 167						C 41
C 170						C 42
C 174						C 46
C 176						C 47
C 178						C 48
C 181						C 50
C 186						C 79
C 190						
C 194						
C 195						
C 196						
C 201						

Tabla 4.4 Compuestos que integran la serie de entrenamiento y probabilidad posterior de clasificación.

Activos		
Nombre	G_1:1	G_2:-1
Compuesto 1	0.990	0.010
Compuesto 2	0.990	0.010
Compuesto 3	1.000	0.000
Compuesto 4	1.000	0.000
Compuesto 5	0.999	0.001
Compuesto 7	0.997	0.003
Compuesto 8	0.998	0.002
Compuesto 9	0.997	0.003
Compuesto 10	1.000	0.000
Compuesto 11	1.000	0.000
Compuesto 12	1.000	0.000
Compuesto 13	1.000	0.000
Compuesto 14	1.000	0.000
Compuesto 16	1.000	0.000
Compuesto 17	1.000	0.000
Compuesto 18	0.703	0.297
Compuesto *19	0.174	0.826
Compuesto 20	1.000	0.000
Compuesto 21	1.000	0.000
Compuesto 22	1.000	0.000
Compuesto 24	1.000	0.000
Compuesto 25	1.000	0.000
Compuesto 26	1.000	0.000
Compuesto 27	1.000	0.000
Compuesto 29	1.000	0.000
Compuesto 30	1.000	0.000
Compuesto 31	1.000	0.000
Compuesto 32	1.000	0.000
Compuesto 33	1.000	0.000
Compuesto 34	1.000	0.000
Compuesto 36	1.000	0.000
Compuesto 37	1.000	0.000
Compuesto 38	1.000	0.000
Compuesto 39	1.000	0.000
Compuesto 40	1.000	0.000
Compuesto 41	1.000	0.000
Compuesto 42	1.000	0.000
Compuesto * 44	0.293	0.707
Compuesto * 45	0.003	0.997
Compuesto 46	1.000	0.000
Compuesto 47	0.916	0.084

Tabla 4.4 Continuación

Inactivos					
Nombre	G_1:1	G_2:-1	Nombre	G_1:1	G_2:-1
49-acaprazine	0.000	1.000	127-FD-008	0.000	1.000
50-acebutolol	0.456	0.544	128-felodipine	0.000	1.000
51-acecainide	0.000	1.000	129-fenbutyramidum	0.000	1.000
52-aceclidine	0.000	1.000	130-fencamfamine	0.000	1.000
53-acefylline clofibrol	0.000	1.000	132-furidarone	0.000	1.000
54-acefylline	0.000	1.000	133-furoxanobenzofuroxan	0.002	0.998
55-acenocoumarol	0.000	1.000	134-furtrethonium	0.000	1.000
57- acitemate	0.000	1.000	135-fusaric acid	0.000	1.000
58- aclatonium napadisilate	0.000	1.000	136-heptamin	0.000	1.000
59- adenosine diphosphate	0.000	1.000	137-heptaminol	0.000	1.000
60- adenosine phosphate	0.000	1.000	138-hexacaine	0.000	1.000
61- adenosine	0.000	1.000	140- higenamine	0.000	1.000
62- adrenaline	0.000	1.000	141- imechin	0.000	1.000
64- AF30	0.000	1.000	142- imolamine	0.000	1.000
65- alprenolol	0.000	1.000	143- indacrinone	0.000	1.000
66- altizide	0.000	1.000	144- indanazoline	0.000	1.000
67- ambunestyl	0.000	1.000	145- indanorex	0.000	1.000
68- ambuside	0.000	1.000	146- KWD2131	0.000	1.000
69- amedin	0.000	1.000	148- LD2855	0.000	1.000
70- amezinium metilsulfate	0.000	1.000	149- leptodaetyline	0.000	1.000
72- atropine oxide	0.001	0.999	150- leucocianidol	0.000	1.000
73- atropine	0.000	1.000	151- mepindolol	0.000	1.000
74- AZ- 55	0.000	1.000	152- mepiroxol	0.000	1.000
75- BL-3459	0.000	1.000	153- meprochol	0.000	1.000
76- BL-J433	0.000	1.000	154- mesudipine	0.000	1.000
77- BM 120	0.000	1.000	156- methylepinephrine	0.000	1.000
78- BM 123	0.000	1.000	157- methylhexamine	0.000	1.000
* 79- bornaprolol	0.988	0.012	158- methylis nicotinas	0.000	1.000
81- brainine	0.000	1.000	159- methyloxamithonium	0.000	1.000
82- bretilium tosilate	0.000	1.000	160- nitronal	0.000	1.000
83- brevicarine	0.004	0.996	161- nodoplegin	0.000	1.000
84- brumecaine	0.001	0.999	162- oxonazine	0.000	1.000
85- bumepidil	0.000	1.000	163- oxotremorin	0.000	1.000
86- bunazosin	0.011	0.989	164- oxprenolol	0.000	1.000
87- bunitrolol	0.000	1.000	166- oxymetazoline	0.000	1.000
89- bupicomide	0.000	1.000	167- oxyphemidol	0.000	1.000
90- bupranolol	0.000	1.000	168- pentiapril	0.000	1.000
91- butalamide	0.000	1.000	169- pepintamin	0.000	1.000
92- butaxamine	0.000	1.000	170- peratizole	0.000	1.000
93- cetamolol	0.000	1.000	171- perferon	0.000	1.000
94- cetraxate	0.000	1.000	172- pildralazine	0.000	1.000
95- chloracyzine	0.001	0.999	173- pilocarpine	0.000	1.000
97-chlorophenisate	0.000	1.000	174- pimefylline	0.000	1.000
98-chloroprocainamide	0.000	1.000	176- pimobendan	0.001	0.999

Anexos

99-chlorothiazide	0.002	0.998	177- procetofenic acid	0.000	1.000
100-chlorphentermine	0.000	1.000	178- procinolol	0.000	1.000
101-chlorthalidone	0.000	1.000	179- quinuclium	0.000	1.000
103-corbadrine	0.000	1.000	180- RDS-127	0.000	1.000
104-coronaril	0.000	1.000	181- reproterol	0.008	0.992
105-coumachlor	0.000	1.000	183- Ro t-2956	0.000	1.000
106-coumazoline	0.000	1.000	184- SA 291	0.000	1.000
107-CP 2405	0.000	1.000	185- safrazine	0.000	1.000
108-creatinolfosfate	0.000	1.000	186- salbutamol	0.000	1.000
110-dicarfen	0.000	1.000	187- salfluverine	0.000	1.000
111-dichlofention	0.000	1.000	188- tetrastigmine	0.000	1.000
112-dichloroisoproterenol	0.000	1.000	189- tetrytammonium	0.000	1.000
113-diclofurime	0.000	1.000	190- tetryzoline	0.000	1.000
114-dicolin	0.000	1.000	191- theobromide	0.000	1.000
115-dicoline	0.000	1.000	193- tonididine	0.000	1.000
116-dioxifedrine	0.000	1.000	194- vinconate	0.002	0.998
118-diprin	0.000	1.000	195- vindeburnol	0.000	1.000
119-diprogulic acid	0.000	1.000	196- visnafylline	0.000	1.000
120-diprophylline	0.000	1.000	197- xenbucin	0.000	1.000
121-dithiophos	0.000	1.000	198- xenyethanolum	0.000	1.000
122-etamsylate	0.000	1.000	200- zidapamide	0.000	1.000
123-etersallate	0.001	0.999	201- zinterol	0.006	0.994
125-ethiquinium	0.001	0.999	202- zolertine	0.000	1.000
126-ethopropazine	0.000	1.000			

Tabla 4.6 Compuestos que conforman la serie de predicción y probabilidad posterior de clasificación

Predicción		
Nombre	G_1:1	G_2:-1
Compuesto 6	0.994	0.006
Compuesto 15	1.000	0.000
Compuesto 23	1.000	0.000
Compuesto 28	1.000	0.000
Compuesto 35	1.000	0.000
Compuesto 43	0.004	0.996
Compuesto 48	0.999	0.001
Inactivas		
56- acetin	0.000	1.000
63- adrenaline	0.000	1.000
71- amfecloral	0.000	1.000
80- boxidine	0.000	1.000
88- bunolol	0.000	1.000
96- chlorisondamine	0.000	1.000
102- choline glycerophosphate	0.000	1.000
109- cromanidin	0.003	0.997
117- dipivefrine	0.000	1.000
124- ethiacin	0.000	1.000
131- fenfluramine	0.000	1.000
139- hexamethonium	0.000	1.000
147- labetalol	0.156	0.844
155- mesuprine	0.062	0.938
165- oxyfedrine	0.068	0.932
175- pimetine	0.000	1.000
182- RGH-2928	0.000	1.000
192- tolmesoxide	0.000	1.000
199- xibenolol	0.000	1.000

Relación de nombres de los compuestos activos que fueron empleados tanto en la serie de entrenamiento como en la predicción y que se reflejan en la tabla 4.4 y 4.6 en los anexos.

Compuesto 1

4'-((2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 2

4'-((2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 3

4'-((2-butyl-5-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 4

4'-((2-butyl-6-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 5

4'-((2-butyl-7-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 6

4'-((4-amino-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 7

4'-((5-amino-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 8

4'-((6-amino-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 9

4'-((7-amino-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 10

4'-((4-acetamido-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 11

4'-((5-acetamido-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 12

4'-((6-acetamido-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 13

4'-((7-acetamido-2-butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 14

4'-((2-butyl-4-(3-cyclohexylureido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 15

4'-((2-butyl-5-(3-cyclohexylureido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 16

4'-((2-butyl-6-(3-cyclohexylureido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 17

4'-((2-butyl-7-(3-cyclohexylureido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 18

(1-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-4-chloro-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-yl)methanol

Compuesto 19

4'-((2-butyl-4-chloro-5-hydroxy-4,5-dihydroimidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 20

4'-((2-butyl-6-(pentylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 21

4'-((2-butyl-6-(piperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 22

4'-((2-butyl-6-(pent-1-en-2-yloxyamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 23

4'-((2-butyl-6-(3,3-dimethylureido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 24

4'-((2-butyl-6-(3-cyclohexyl-1-methylureido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 25

4'-((2-butyl-6-(*N*-methylethylsulfonamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 26

C-26

Compuesto 27

4'-((2-butyl-6-(2-oxopiperidin-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 28

1-(3-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-3-cyclohexylurea

Compuesto 29

1-(3-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-3-cyclohexyl-1-methylurea

Compuesto 30

3-(3-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-1,1-dimethylurea

Compuesto 31

C-31

Compuesto 32

1-(3-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)piperidin-2-one

Compuesto 33

4'-((1,4'-dimethyl-2'-propyl-2,6'-bi(1*H*-benzo[*d*]imidazol)-1'-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 34

4'-((1-methyl-2'-propyl-2,6'-bi(1*H*-benzo[*d*]imidazol)-1'-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 35

1'-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1,4'-dimethyl-2'-propyl-2,6'-bi(1*H*-benzo[*d*]imidazole)

Compuesto 36

1'-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1-methyl-2'-propyl-2,6'-bi(1*H*-benzo[*d*]imidazole)

Compuesto 37

4'-((6-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-4-methyl-2-propyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 38

1-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-6-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-4-methyl-2-propyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole

Compuesto 39

1-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-4-methyl-2-propyl-6-(pyridin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole

Compuesto 40

1-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-propyl-6-(pyridin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole

Compuesto 41

2-(3-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-propyl-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)benzo[*d*]oxazole

Compuesto 42

4'-((6-((dimethylamino)methyl)-4-methyl-2-propyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 43

3-((4'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-methoxy-3*H*-benzo[*d*]imidazole-4-carboxylic acid

Compuesto 44

(*Z*)-4-((2-butyl-5-(2-carboxy-2-(thiophen-2-yl)vinyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzoic acid

Compuesto 45

Irbesartán

Compuesto 46

4'-((1,7'-dimethyl-2'-propyl-2,5'-bi(3*H*-benzo[*d*]imidazol)-3'-yl)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid

Compuesto 47

(*S*)-2-(*N*-((2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamido)-3-methylbutanoic acid

Compuesto 48

Olmesartán