

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

"ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE BENCI MIDAZOLES
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
(H⁺/K⁺ ATPasa)"

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

JORGE REYES GONZÁLEZ

MÉXICO, D.F.

AÑO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente: Prof. Alfonso Sebastián Lira Rocha
Vocal: Prof. Fernando Cortés Guzmán
Secretario: Prof. Francisco Hernández Luis
1er. Suplente: Prof. Héctor García Ortega
2º. Suplente: Prof. Elena Guadalupe Ramírez López

Sitio en donde se desarrolló el tema:

- Cubículo 203 Edificio F. Facultad de Química. Ciudad Universitaria. México D.F.

Asesor

Sustentante

Dr. Fernando Cortés Guzmán

Jorge Reyes González

Agradecimientos:

A Dios:

Por haberme dado el ser, el entendimiento y la Fe para tratar de seguir siempre adelante en su camino.

A mis padres:

Por todo el amor y apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de mi vida.

Al Dr. Fernando Cortés Guzmán:

Por todo el apoyo, tanto académico como moral, que me ha dado, por el espacio y recursos que me ofreció para mi realización profesional y la gran paciencia que me ha tenido hasta este momento.

A DGAPA-UNAM (PAPIIT: IN216205, IN207107 y IN500107) y CONACyT (52619) por el financiamiento de los respectivos proyectos.

A mis hermanos:

Eduardo e Iván, por todos los momentos que hemos vivido juntos creciendo y ayudándonos en cualquier momento y por ser parte de mi motivación a seguir adelante.

A Elida:

Porque siempre has estado allí cuando te necesito, con ese amor incondicional que nos a mantenido juntos y por ser la razón de mi crecimiento espiritual y profesional.

A mis Amigos:

De la generación 2001 en adelante y en especial a: Oscar, Alberto, Bernardo, Alejandro, José, Juan Pablo, Carolina, Azucena, Catilina, Joseelyne, Ma. Elena, Natalia, Diana, por todos los momentos, buenos y malos, que vivimos en esta Facultad que me han hecho considerarlos como personas importantísimas en mi vida en quien puedo confiar.

A la Facultad de Química:

Por ser el sitio donde me desarrollé profesionalmente gracias a los profesores, asesores y personal, que me ayudaron durante toda mi licenciatura.

ÍNDICE

1. Introducción	2
2. Antecedentes.	
2.1 Cronología de estudios sobre padecimientos gástricos ácido/pépticos.....	3
2.2 Fisiología del estómago.....	3
2.3 Secreción ácida.....	6
2.4 Desordenes asociados con secreción elevada de ácido gástrico.....	8
2.5 Estrategias terapéuticas.....	9
2.5.1 Antiácidos.....	10
2.5.2 Antagonistas muscarínicos.....	11
2.5.3 Antagonistas de los receptores H ₂	11
2.5.4 Inhibidores de la bomba de protones H ⁺ /K ⁺ ATPasa.....	13
2.5.4.1 Inhibidores irreversibles de la bomba de protones.....	16
2.5.4.1.1 Mecanismo de acción.....	16
2.5.4.1.2 Relación estructura-actividad.....	18
2.5.4.1.3 Inconvenientes de los inhibidores irreversibles de la bomba de protones.....	19
2.5.4.1.4 Propiedades farmacológicas de los inhibidores de la bomba de protones.....	20
2.5.4.2 Inhibidores reversibles de la bomba de protones.....	21
2.6 Química computacional.....	22
2.7 Métodos de mecánica cuántica.....	23
2.8 Función de onda	23
2.9 Hamiltoniano electrónico.....	24
2.10 Gaussian.....	26
2.11 Bases.....	28
2.12 Análisis conformacional.....	31
2.12.1 Superficie de Energía Potencial.....	32
2.13 Criterio de convergencia.....	34
2.14 Mecanismo de las reacciones químicas.....	34
2.15 Teoría de átomos en moléculas.....	35
3. Justificación	38
4. Planteamiento del problema	38
5. Hipótesis	39
6. Objetivos	39
7. Metodología	39
8. Resultados.	
8.1 Análisis conformacional.....	42
8.2 Estudio del mecanismo de formación del fármaco.....	50
8.3 Análisis conformacional del resto de los prazoles.....	53
9. Conclusiones	64
10. Bibliografía	66

1. Introducción.

Las células parietales segregan ácido por medio de una bomba de membrana llamada H^+/K^+ ATPasa, que intercambia iones H^+ por iones K^+ . Esta bomba de protones puede ser inhibida por una familia de fármacos: los prazoles, también conocidos como inhibidores de la bomba de protones. Los prazoles se enlazan covalentemente a la H^+/K^+ ATPasa gástrica, bajo condiciones ácidas, inhibiendo su actividad enzimática.

Los pasos claves del mecanismo de acción de los prazoles son:

- a) La acumulación del profármaco en su sitio de acción dependiente de un gradiente ácido.
- b) La conversión del profármaco al ácido sulfénico o sulfenamida planar tetracíclica (fármaco) en condiciones ácidas.
- c) Unión del fármaco a su sitio de acción en la H^+/K^+ ATPasa

La conversión de los prazoles a una forma activa requiere indispensablemente de la presencia de ácido gástrico. Esta forma activa, como sulfenamida cíclica o ácido sulfénico, es muy reactiva con los grupos tiol de la cisteína, con los cuales pueden formar un enlace disulfuro para que se lleve a cabo la inhibición de la H^+/K^+ ATPasa.

Esta tesis es el inicio de un proyecto que busca desarrollar nuevas estructuras con posible actividad inhibitoria de la bomba de protones H^+/K^+ ATPasa. Para llegar a ese punto es necesario, primero, estudiar el comportamiento químico (estructura y reactividad) de los inhibidores de la bomba de protones ya existentes y cómo influyen sus sustituyentes en su comportamiento. En esta tesis se realiza el análisis conformacional de los prazoles y se inicia el estudio del mecanismo de formación de la especie activa.

En esta tesis se plantearon las siguientes preguntas:

¿Cómo se forma la especie activa a partir del prazol neutro? Y ¿Cómo influyen los sustituyentes en esta formación?

Para responder estas preguntas es necesario estudiar, mediante cálculos computacionales, el comportamiento conformacional que presentan los prazoles dadas sus características estructurales, es decir, la capacidad que tienen de adoptar diversas conformaciones por la rotación alrededor del enlace S16-C21 y la influencia estérica de los distintos sustituyentes en cada uno de los miembros de esta familia de fármacos. Así mismo es posible cuantificar qué influencia tienen los diferentes sustituyentes de esta familia de fármacos sobre su mecanismo de acción.

2. Antecedentes.

2.1 Cronología de estudios sobre padecimientos gástricos ácido/pépticos.

En 1920 se estudió en un soldado, Alexis St. Martin, que tenía una herida en el estómago, la presencia de ácido clorhídrico en el jugo gástrico y su comportamiento ante distintas situaciones de la vida diaria. Luego Iván Pavlov, estableció el rol de los *nervios* en la regulación de la *secreción gástrica*. Posteriormente la caracterización de la *gastrina* en el antro gástrico por Rod Gregory, y la identificación del *receptor* H₂ en el fundus por James Black, revolucionaron la comprensión y el tratamiento de los trastornos ácido-pépticos. Más recientemente la identificación de la *bomba de protones* en la célula *parietal* por John Forte y George Sachs y el reconocimiento del rol prominente del *Helicobacter pylori* en la patogénesis de la *úlcera gástrica y duodenal* por Warren y Marshall han traído una mayor comprensión y mejor tratamiento de estas afecciones. Actualmente, no sólo pueden curarse las úlceras pépticas más rápidamente con los inhibidores de la bomba de protones; también, las úlceras refractarias prácticamente han desaparecido. La erradicación del *Helicobacter pylori* con antibióticos asociados a un inhibidor de la bomba de protones H⁺/K⁺ ATPasa ofrece por primera vez una cura permanente para muchas úlceras.¹

2.2 Fisiología del estómago.

El estómago es el sitio primario de la digestión. La presencia de alimentos estimula la liberación de ácido y enzimas en el estómago. Los receptores quimio y mecanosensitivos presentes en el estómago son estimulados en presencia de alimento para producir las respuestas específicas.²

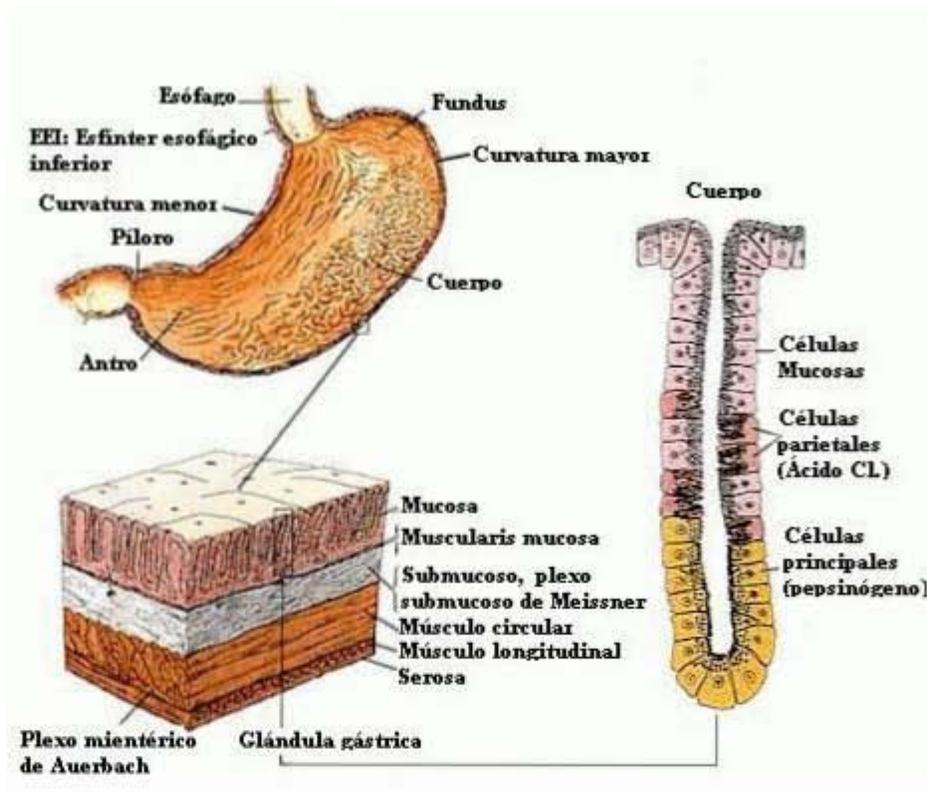


Figura 1. Anatomía del estómago

Como se puede observar en la **Figura 1**, la mucosa gástrica tiene diferentes tipos de células, dentro de las cuales destacan las presentes en las glándulas oxínticas. Estas glándulas se localizan sobre todo en el fondo y cuerpo del estómago y producen la mayor parte del volumen del jugo gástrico. Se estima que el estómago posee 15 millones de glándulas oxínticas, que están compuestas por cinco tipos de células:

- *Principales o cimógenas*: Son las células que producen el pepsinógeno, que inicialmente carece de actividad digestiva, pero tan pronto entra en contacto con el ácido clorhídrico es activado inmediatamente para formar pepsina activa. La pepsina es una enzima proteolítica activa en un medio muy ácido, con un pH óptimo entre 1.8 - 3.5, pero a un pH mayor de 5 tiene poca actividad proteolítica, inactivándose por completo. Para la digestión de proteínas en el estómago, la secreción de ácido clorhídrico es tan necesaria como la pepsina. La pepsina, junto con la hiperestimulación de ácido, contribuye a la lesión tisular gástrica que produce la úlcera péptica.

- *Oxínticas o parietales* (Véase **Figura 2**). Son las células que segregan el ácido clorhídrico y el factor intrínseco gástrico o factor intrínseco de Castle. Cuentan con tres receptores: uno para la histamina que es el receptor H_2 que actúa a través de la adenil ciclasa, un receptor para la acetilcolina que es el receptor M_3 y por último el receptor G para la gastrina. La acción de estos receptores, tanto para estímulo como para bloqueo, es sinérgico, es decir que cuando interviene uno de estos receptores los otros responden en forma proporcional y se potencia el estímulo. Las células parietales secretan cerca de 160 milimoles de ácido clorhídrico por litro. El pH de esta solución es aproximadamente de 0.8. Para este pH la concentración de iones hidronio es unos cuatro millones de veces mayor que en la sangre arterial.
- *Mucosas del cuello*: Segregan mucosa alcalina.
- *Endocrinas*: Pueden ser células G liberadoras de gastrina, D que segregan somatostatina, AST o células parecidas a las enterocromafines (ECL) que segregan serotonina o células cebadas liberadoras de histamina.
- *Células madre*: Se supone que generan todos los tipos celulares, excepto las células endocrinas.

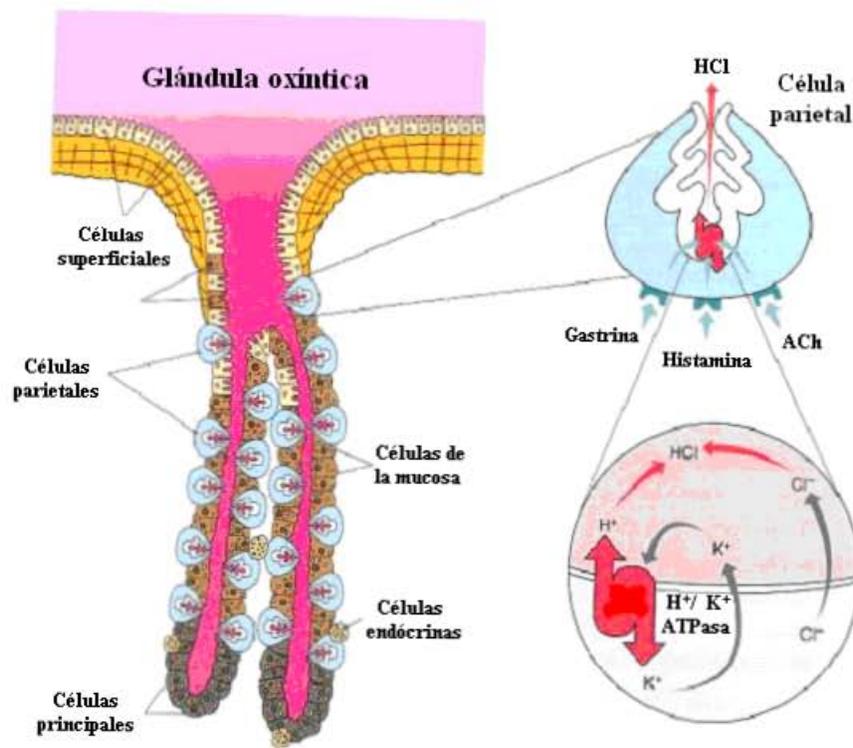


Figura 2. Composición de la glándula oxíntica³

2.3 Secreción ácida.

Cuando la célula parietal es estimulada, hay cambios morfológicos para alistar el aparato secretor. Pocos minutos después de la estimulación los canalículos secretorios se alargan y se prepara la bomba de protones H^+/K^+ ATPasa.

Las células parietales secretoras son las principales células en las glándulas gástricas. La regulación fisiológica de la secreción ácida por las células parietales es un importante factor detrás del uso racional de varios agentes para reducir la acidez gástrica. Las tres vías más importantes de activación de la secreción ácida por las células parietales son:

- Estimulación neuronal via el nervio vago.
- Estimulación paracrina por la liberación de histamina a cargo de las células ECL.
- Estimulación endocrina vía la liberación de gastrina a partir de las células antrales G.

En la vía neuronal, la acetilcolina liberada por el nervio vago estimula directamente la secreción ácida a través de los receptores muscarínicos M_3 localizados en la membrana baso lateral de las células parietales. El Sistema Nervioso Central (SNC) es considerado como el principal contribuyente para dar inicio a la secreción ácida en respuesta anticipada de ingesta de alimento. La acetilcolina estimula indirectamente la liberación de histamina de las células ECL, en el fundus y de gastrina a partir de las células G en el antro gástrico.

Las células ECL son la única fuente de histamina gástrica involucrada en la secreción ácida y están presentes en estrecha proximidad a las células parietales. La histamina liberada de las células ECL activa a las células parietales comúnmente de manera paracrina uniéndose a los receptores H_2 . La secreción de gastrina está bajo regulación de activación central neuronal, distensión local, y la composición química del contenido gástrico. La gastrina estimula las células parietales uniéndose a sus correspondientes receptores. La gastrina también ejerce su acción de manera indirecta provocando la liberación de histamina de las células ECL.⁴ La unión de la acetilcolina con sus respectivos receptores acoplados a proteína G, la gastrina, y la histamina dan como resultado la activación de sistemas de segundos mensajeros.¹ La estimulación vagal y la acción de la gastrina (del duodeno y las células G antrales) estimulan la liberación de histamina a partir de las células ECL parácrinas o de las células MAST. El incremento de

los niveles tanto de Ca^{2+} intracelular por la gastrina y la acetilcolina, como de AMPc por la histamina causa finalmente la secreción de ácido.⁵ El paso final de la secreción de ácido es mediado por la H^+/K^+ ATPasa.⁶ La activación, ya sea por AMPc o por la vía dependiente de Ca^{2+} o ambas causan la estimulación de la H^+/K^+ ATPasa en las células parietales.⁷ La **Figura 3** muestra de manera gráfica lo antes descrito.

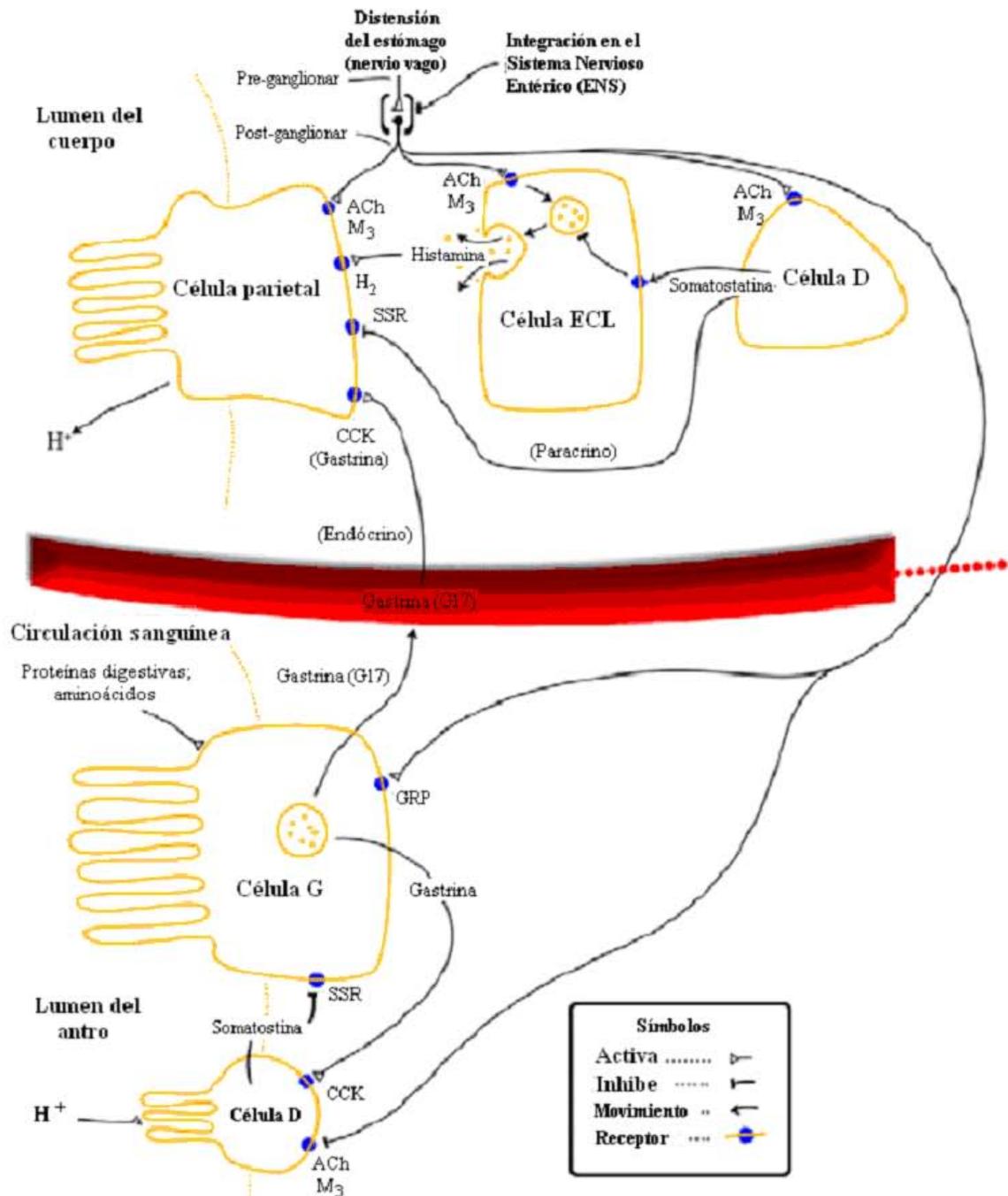


Figura 3. Mecanismo de la secreción ácida gástrica⁸

2.4 Desordenes asociados con secreción elevada de ácido gástrico.

- *Úlceras pépticas.* (Véase **Figura 4**). La úlcera gastroduodenal es una lesión de la mucosa del estómago o duodeno, que alcanza la submucosa. Si se limita a la mucosa, se denomina erosión. La etiopatogenia de la úlcera gastroduodenal es multifactorial y se produce por el desbalance entre factores agresivos que dañan la mucosa y factores defensivos que la protegen (**Tabla 1**). El aumento de los factores agresivos será el principal determinante.

Tabla 1. Factores involucrados en la úlcera péptica

<i>Factores defensivos</i>	<i>Factores agresivos</i>
Mucus	Pepsina
Capa de fosfolípidos	<i>Helicobacter pylori</i>
Recambio celular	Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
Angiogénesis y flujo sanguíneo	Estrés fisiológico
Prostaglandinas	Tabaco y alcohol
Factores de crecimiento	Dieta y estrés psicológico

El neuropéptido Y, el factor de liberación de corticotropina, bombesina, calcitonina, neurotensina, interleucina 1, aunado con somatostatina, prostaglandinas, bicarbonato y mucina actúan como factores de defensa de la mucosa.

El tratamiento racional para la úlcera péptica es conseguir restaurar el balance. En el caso de las úlceras duodenales está incrementada la secreción ácida basal. Sin embargo, en las úlceras gástricas, hay una disminución en los factores defensivos de la mucosa que pueden conducir a un daño en respuesta a una baja secreción ácida. *H. pylori* y los

antiinflamatorios no esteroideos (AINES) juegan un papel importante en la inducción de úlcera.² Los AINES, en particular, inhiben la producción de prostaglandinas y ácido araquidónico mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Los consumidores crónicos de AINES tienen 2-4% de riesgo de desarrollar úlcera sintomática, sangrado gastrointestinal o la perforación asociada. En pacientes con úlcera, los AINES incrementan cuatro veces el riesgo de probables complicaciones. Esas complicaciones pueden permanecer indetectables por la reducción del dolor, por lo que se empeoran las condiciones. La coadministración de Misoprostol, análogos sintéticos de prostaglandinas o terapia supresora de ácido pueden ser benéficos. Los inhibidores de la bomba de protones son superiores a los antagonistas de los receptores H₂ para recobrar la salud y previniendo la reaparición tanto de úlcera gástrica como de úlcera duodenal.²

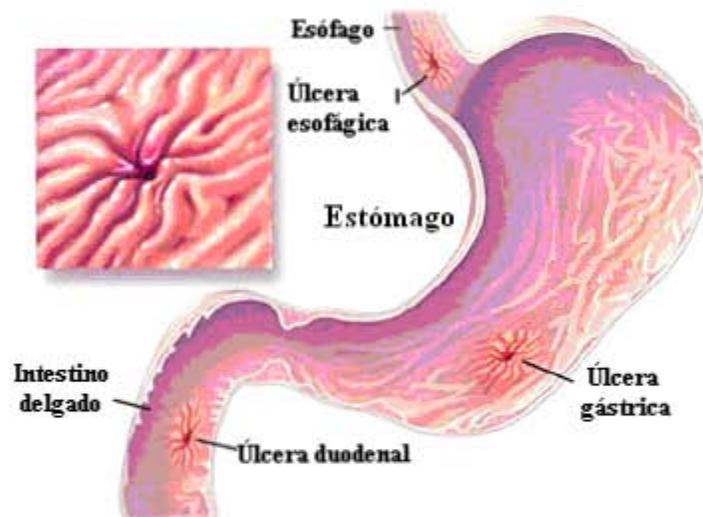


Figura 4. Tipos de úlcera pépticas⁹

2.5 Estrategias terapéuticas.

La secreción ácida es un proceso fisiológico muy importante para el estómago pues el ácido induce la activación de pepsinógeno para dar inicio al proceso digestivo y este mata a las bacterias y otros microorganismos, asegurando un ambiente intragástrico estable. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias la secreción de grandes cantidades de ácido gástrico y pepsinógeno dañan la mucosa gastroduodenal y causa serias y fatales ulceraciones.⁵ Por lo que es necesario el empleo de un buen inhibidor de la secreción ácida.

La secreción de ácido gástrico ocurre a nivel de las células parietales de las glándulas oxínticas en la mucosa gástrica, produciendo de 2 – 3 L de jugo gástrico (HCl de pH = 1) cada día.¹⁰

La inhibición de la secreción ácida gástrica es el blanco clave terapéutico para las enfermedades ulcerosas (péptica, duodenal o por la infección de *H. pylori*), enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome de Zollinger-Ellison y gastritis. Este tipo de enfermedades, frecuentemente, se han tratado bloqueando el efecto secretor de ácido inducido por la histamina, mediante el uso de antagonistas del receptor H₂ o con los inhibidores de la bomba de protones.

Basados en el entendimiento de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de las úlceras y particularmente a la secreción ácida gástrica, existen una variedad de estrategias terapéuticas. Estas incluyen la supresión de los agentes agresivos, con el uso de antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, erradicación de *H. pylori* y agonistas de receptores de prostaglandinas/somastostatina, antagonistas específicos de receptores muscarínicos M₁, receptores de gastrina y receptores de Histamina H₂.^{2,5}

2.5.1 Antiácidos.

Desde hace más de cien años los carbonatos, sales de potasio y sales de bismuto han sido utilizados como antiácidos. Desde entonces, se han desarrollado más de este tipo de compuestos y se ha incrementado su uso.¹¹ Los antiácidos son comparados cuantitativamente en términos de su capacidad de neutralizar la acidez. Esto se define como la cantidad de HCl 1N que consumen hasta alcanzar un pH de 3.5 en 15 minutos. Los antiácidos neutralizan el HCl para formar agua y dióxido de carbono. Los hidróxidos de aluminio y de magnesio son los constituyentes más comunes de las preparaciones de antiácidos. También se utilizan el bicarbonato de sodio, el carbonato de calcio, así como otros carbonatos, silicatos y fosfonatos. Algunas preparaciones de antiácidos combinan Al(OH)₃ y NaHCO₃ debido a que el carbonato presenta un efecto rápido y el Al(OH)₃ uno sostenido. La simeticona es un surfactante que disminuye la espuma y por ende el reflujo esofágico, por lo cual también es comúnmente incluida en las preparaciones de antiácidos. Los efectos adversos de este tipo de medicamentos incluyen: alcalosis, náusea, distensión abdominal, eructos, flatulencias, diarrea y constipación.²

2.5.2 Antagonistas muscarínicos.

La secreción de ácido, moco y pepsinógeno en la mucosa gástrica es estimulada vía receptores muscarínicos. La sobreexpresión en los receptores M₃ en la úlcera duodenal ha sido confirmada mediante técnicas autorradiográficas. Por lo que el bloqueo de este subtipo de receptor puede reducir el dolor, disminuyendo la motilidad duodenal promoviendo una terapia antsecretora efectiva.¹² Basándose en la alta afinidad de bloquear los receptores muscarínicos en el ganglio intramural de la pared del estómago, la pirezepina (véase **Figura 5**) se desarrolló como un fármaco antsecretor, al cual le siguió la telenzepina, un derivado más potente con una velocidad de curación mejorada.¹³ Los efectos adversos parasimpáticos incluyen: boca seca, visión borrosa y constipación. Dichos efectos adversos aunados a la incompleta inhibición de la secreción gástrica de ácido limitan su utilidad clínica.¹⁴

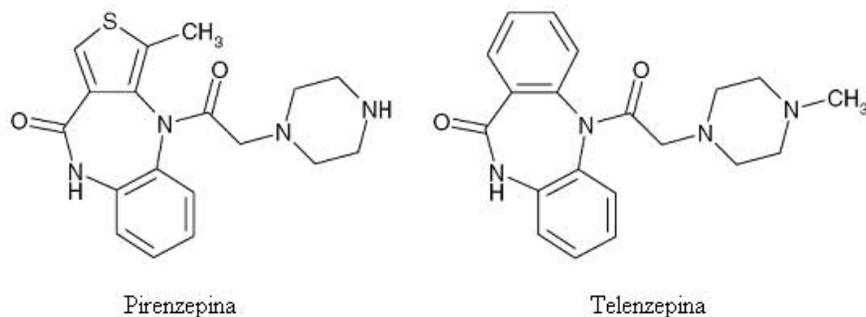


Figura 5. Estructuras químicas de la Pirezepina y Telenzepina.

2.5.3 Antagonistas de los receptores H₂ (véase **Figura 6**).

Los antagonistas de los receptores H₂ inhiben la interacción de la histamina con los receptores H₂, por lo que reducen tanto el volumen como la concentración de iones H⁺ del jugo gástrico. Este tipo de fármacos son selectivos y tienen muy poco o nada de efecto sobre los receptores H₁. También inhiben la secreción de ácido debida al efecto de la gastrina, agonistas muscarínicos, alimento, distensión fúndica, así como de otros agentes farmacológicos; se sabe que también inhiben la secreción de ácido basal y nocturna. Estos efectos contribuyen para mejorar su eficacia clínica.²

Black y colaboradores,¹⁵ identificaron el receptor H₂ y realizaron el prototipo de

antagonista del receptor H₂, la burimamida. La potencia de esta sustancia para inhibir la secreción gástrica de ácido sobrepasó ampliamente la eficacia de los fármacos anticolinérgicos y carecía de efectos secundarios. Sin embargo tuvo poca biodisponibilidad, por lo que fue reemplazada por la metiamida, la cual también fue retirada de las pruebas clínicas^{16,17} debido a sus efectos secundarios, como causar agranulocitosis. La cimetidina¹⁸ fue el tercer antagonista del receptor H₂ en ser probado en humanos y tuvo un perfil farmacológico similar al de la metiamida, pero no causaba agranulocitosis. El descubrimiento de esa sustancia redujo la necesidad de intervenciones quirúrgicas para enfermedades ácido-pépticas. Más adelante, en 1981, la ranitidina⁶ se introdujo como un fármaco mucho más potente y con un mejor perfil de seguridad.¹ El tercero de los más potentes antagonistas de los receptores H₂ fue la famotidina¹⁹ disponible para uso clínico, siendo de 20 a 50 veces más potente que la cimetidina y de 6 a 10 veces más potente que la ranitidina²⁰ nizatidina²¹ y roxatidina.²² Cada uno de estos fármacos se absorbe y elimina rápidamente después de su administración oral.²³

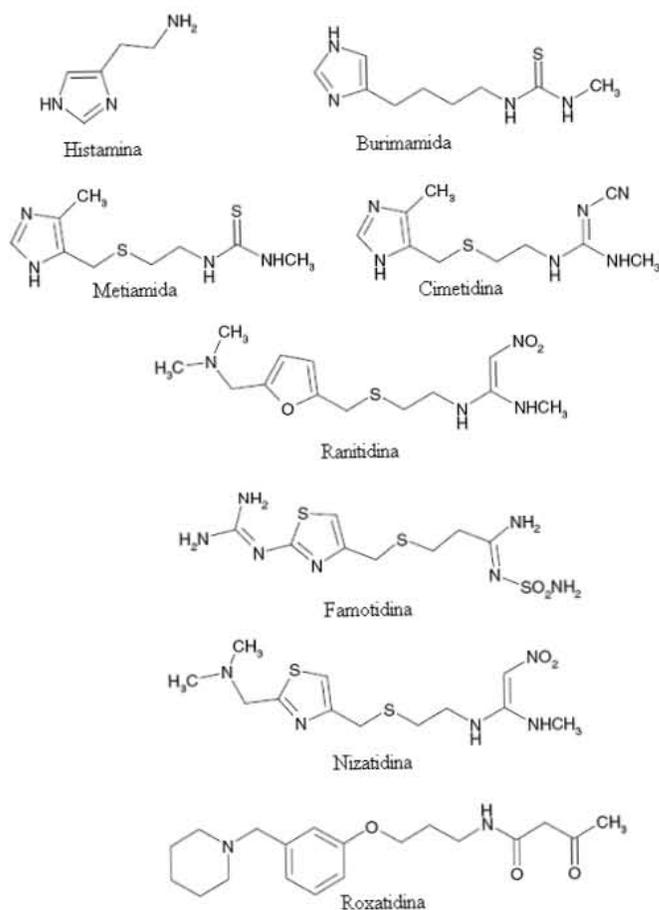


Figura 6. Estructuras químicas de Antagonistas de los receptores H₂.

Los antagonistas de los receptores H₂ generalmente son fármacos extremadamente seguros con una incidencia de los efectos adversos de la cimetidina de menos del 3%. Estos efectos incluyen: mareos, náuseas, comezón, somnolencia, confusión, impotencia, ginecomastia, efectos hematológicos y alteran la función del sistema inmune. Raramente, pueden ocasionar depresión de la médula ósea, hepatitis y anafilaxis.² La cimetidina ha mostrado propiedades anti-andrógenas en un pequeño número de pacientes.²⁴

2.5.4 Inhibidores de la bomba de protones H⁺/K⁺ ATPasa.

La bomba de protones es el último mediador de la secreción ácida realizada por las células parietales. La inhibición del bombeo de protones de la H⁺/K⁺ ATPasa como un medio para controlar el pH gástrico ha sido de gran interés en los últimos años gracias al descubrimiento de sulfóxidos bencimidazólicos como una clase de agentes antiseoretos. Ruwart y colaboradores²⁵ identificaron al timoprazol como uno de los primeros inhibidores bien reconocidos de la bomba de protones gástrica. Al timoprazol le siguieron compuestos más potentes como el picoprazol (1976) y el omeprazol (1979).²⁶ Químicamente, la estructura basal consiste en un anillo bencimidazólico sustituido y una piridina también sustituida unidos mediante una cadena metilsulfonil. Los inhibidores de la bomba de protones utilizados clínicamente son: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol. (**Figura 7**).

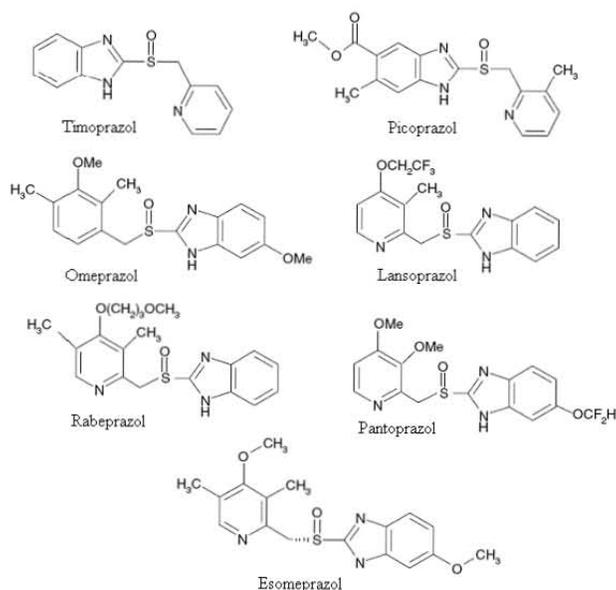


Figura 7. Estructura química de prazoles de uso clínico.

Estos compuestos han probado ser efectivos en el uso clínico para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales asociadas al ácido gástrico. Ellos se unen a la bomba de protones gástrica en la membrana de la célula parietal, inhibiendo la secreción de iones H^+ de la célula parietal en el lumen de las glándulas gástricas y de ahí al estómago.²⁷ Algunos de los efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones incluyen: náusea, diarrea, mareo,²⁸ hipergastrinemia²⁹, infecciones entéricas,¹ etc. Esto ha demostrado que la inhibición irreversible de la H^+/K^+ ATPasa ocurre seguida de la activación de estos compuestos dentro de los compartimientos ácidos en las células parietales y la unión covalente de los intermediarios reactivos a uno de los grupos tioles críticos en las enzimas presentes en la membrana apical.³⁰ (**Figura 8**).

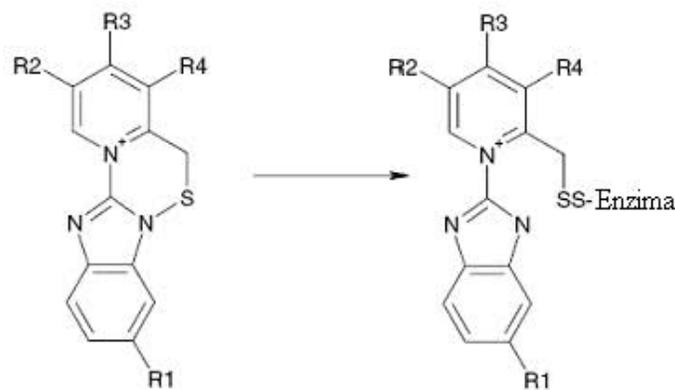


Figura 8. Enlace covalente de la sulfenamida con el grupo tiol de la enzima H^+/K^+ ATPasa

Por lo tanto la secreción ácida es bloqueada en el paso final de su producción, independientemente de sus diferentes tipos de estimulaciones.³¹

La H^+/K^+ ATPasa gástrica es un miembro de la familia tipo-P2 de ATPasas y sufre un ciclo de fosforilaciones y desfosforilaciones acopladas al transporte interno y externo de los iones H^+ y K^+ , respectivamente, en el canalículo de las células parietales. La conformación de la enzima en la que se unen los iones para el transporte externo se define como E1, mientras aquella en la que los iones lumenales se unen en el transporte interno se denomina E2. La unión iónica a E1 activa la fosforilación a partir de MgATP para formar el intermediario E1-P, el cual se convierte a E2-P en el paso del transporte ácido. En las H^+/K^+ ATPasas gástricas así como en la Na^+/K^+ ATPasas, la unión del ión K^+ a E2-P estimula la desfosforilación para dar la forma ocluida $E2^*K^+$ oc, seguida de la

conversión a $E1 \cdot K^+$ y la liberación de iones K^+ al citoplasma. La H^+/K^+ ATPasa mantiene un gradiente interior de iones K^+ diez veces mayor al exterior y un gradiente exterior de iones H^+ de más de un millón de veces para generar un pH luminal de 0.8. Este es el mayor gradiente de iones generado por una ATPasa de tipo-P2. La estructura primaria de la H^+/K^+ ATPasa gástrica muestra una homología significativa a la Na^+/K^+ ATPasa (62%) y a la $Ca^+/ATPasa$ (29%). Los sitios de unión de la H^+/K^+ ATPasa son homólogos a estas, y otras ATPasas tipo-2 en las que sólo tienen unas cadenas laterales carboxiladas como especies cargadas.

Se sabe que todos los inhibidores de la bomba de protones se unen a la cisteína 813, lo que da como resultado la inhibición covalente de la enzima, vía la formación de un enlace disulfuro que estabiliza la enzima en la conformación E2. (**Figura 9**).

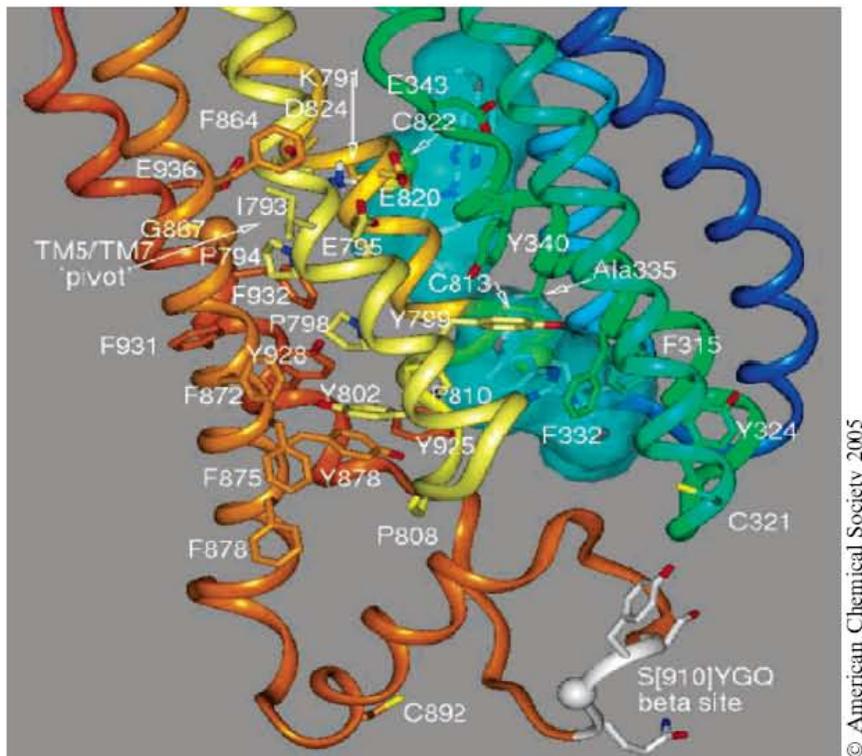


Figura 9. Modelo del dominio de membrana de la H^+/K^+ ATPasa en su forma E2-P con el pantoprazol unido en la Cis813 y la Cis 822

2.5.4.1 Inhibidores irreversibles de la bomba de protones.

Las tres principales características estructurales de esta clase de compuestos son el anillo de piridina sustituido, el anillo benzimidazólico sustituido, y la cadena de metilsulfinilo como grupo de unión entre estos dos sistemas anulares.

Los inhibidores irreversibles que carecen de una o más de estas características son raros. Estos inhibidores se clasifican de manera más estricta como sigue:

1. *Piridinilmetilsulfinil benzimidazoles*. Se conservan las mismas características químicas en los inhibidores de la bomba de protones utilizados clínicamente, solamente teniendo como diferencia los sustituyentes presentes en los anillos de piridina y benzimidazólico. Ejemplos de este tipo de inhibidores son: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol.
2. *Piridinilmetilsulfinil tienoimidazoles*. En esta clase, el anillo de bencimidazol es reemplazado por un anillo de tiofeno, manteniendo las demás características estructurales. Un ejemplo es el saviprazol (**Figura 10**).
3. *Aminobencilsulfinil benzimidazoles*. En este tipo de compuestos, el anillo de piridina es reemplazado por un anillo aminobencil sustituido. Un ejemplo es el leminoprazol (**Figura 10**).

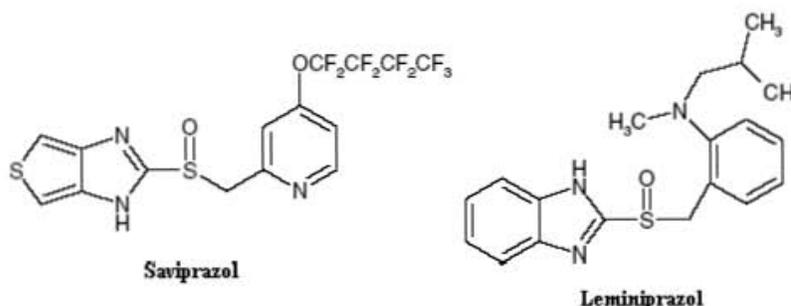


Figura 10. Estructuras químicas del saviprazol y leminoprazol.

2.5.4.1.1 Mecanismo de acción.

En el estudio del mecanismo de acción de los inhibidores de la H⁺/K⁺ ATPasa, se observan varias características importantes:

- a) Su baja basicidad (pKa ≈ 4), les permite acumularse en el espacio ácido adyacente a su sitio de acción (canalículos secretorios de las células parietales);

- b) El grupo sulfinilo no tiene por si mismo actividad intrínseca, pero bajo influencia de condiciones ácidas, experimenta un rearrreglo químico para formar la especie activa;
- c) la especie activa es de naturaleza tiofílica y se une covalentemente a los grupos tioles de residuos de cisteína generando puentes disulfuro con la enzima, y por consecuencia su inactivación.³³

El mecanismo de reacción propuesto para la transformación en medio ácido de los piridinilmetilsulfinil bencimidazoles **1** hacia el isómero de sulfenamida **1c** se describe en la **Figura 11**.

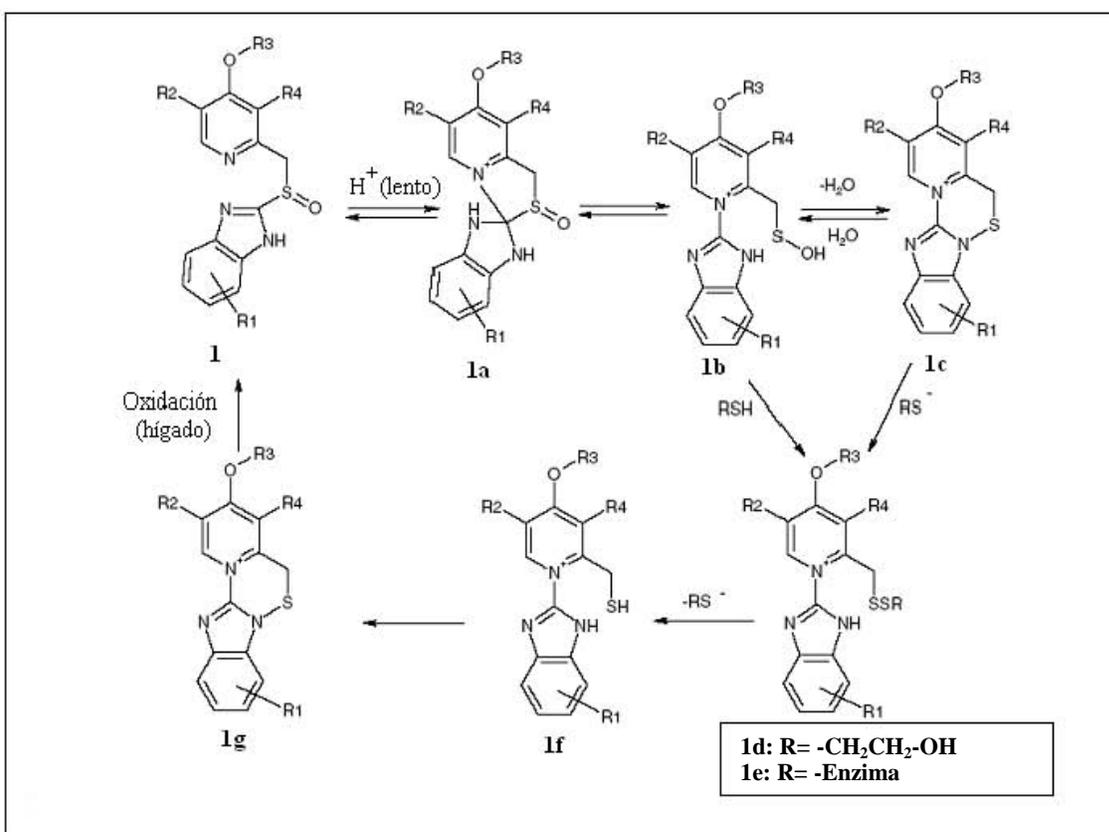


Figura 11. Mecanismo de reacción propuesto para la transformación en medio ácido de los piridinilmetilsulfinil bencimidazoles **1** (PMSBs).

La reacción es reversible y avanza vía un intermediario **espiro**, (etiquetado como **1a** en la **Figura 11**) y el ácido sulfénico **1b**. La formación del intermediario espiro **1a** es vía un rearrreglo de Smile³³ que es el paso limitante en la velocidad de reacción. La constante de velocidad para la formación del intermediario espiro de los análogos del omeprazol es

dependiente de los sustituyentes en el anillo de la piridina de cada uno de estos, indicando que se crea una hipervalencia en el átomo de nitrógeno de la piridina en el paso limitante de velocidad. El intermediario espiro **1a** es un dihidrobencimidazol con tendencia a experimentar aromaticidad, lo cual forma al ácido sulfénico **1b** mediante el rompimiento del enlace C-S. La subsiguiente formación de la sulfenamida **1c** está en concordancia con la reacción conocida entre los ácidos sulfénicos y las aminas. Esta sulfenamida **1c** representa el inhibidor activo enzimático que se une covalentemente a los grupos sulfhidrilos de las cisteínas de la bomba de protones.⁵ Así mismo, actualmente está comprendida la reacción de **1c** con γ -mercaptoetanol o con el residuo de la cisteína 813 de la H^+/K^+ ATPasa para formar aductos en **1d** y **1e**, respectivamente, puesto que las sulfenamidas o los derivados de ácidos sulfénicos en general, se sabe que reaccionan con mercaptanos para formar disulfuros. El aducto **1d** puede entonces reaccionar con tioles endógenos o con un grupo tiol libre de la enzima y también interaccionar con una segunda molécula de γ -mercaptoetanol (o con la enzima) seguido del rearrreglo de Smile para formar el sulfuro **1g**, probablemente, vía la formación del mercaptano inestable **1f**, resultante del rompimiento del enlace S-S durante la formación simultánea del disulfuro del γ -mercaptoetanol. Este sulfuro **1g** corresponde al sulfóxido original. Los sulfuros de este tipo se sabe que son oxidados por el hígado a sus sulfóxidos padres, en los cuales se incrementa la posibilidad de acción catalítica del fármaco en la que la ciclización ocurre como se muestra en la **Figura 11**, para los piridinilmetilsulfinil bencimidazoles **1** (PMSBs). La recuperación de la actividad enzimática requiere de una síntesis *de novo* de la enzima, lo cual concuerda con la larga duración de la acción del fármaco.^{33 32}

La introducción de un grupo metilo en la sexta posición del anillo de piridina en los análogos del omeprazol resulta en compuestos estables en soluciones ácidas. Esto apoya el mecanismo propuesto. También, los modelos de llenado espacial (docking) muestran que el grupo 6-metil puede experimentar una fuerte interferencia estérica con el anillo imidazol, el cual evita la formación del intermediario espiro **1a**.³⁴

2.5.4.1.2 Relación estructura-actividad

El compuesto prototipo piridinilmetilsulfinil bencimidazol **1** (PSMB), también llamado timoprazol, **Figura 11**, posee tres estructuras elementales: el anillo de piridina, el sistema

anular bencimidazólico y la cadena de enlace. El reemplazamiento del grupo SOCH_2 - de la cadena, por una variedad de otros grupos como: $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ y varias cadenas que contenían carbono y oxígeno, condujeron a disminuir la actividad *in vitro*. La elongación de la longitud de la cadena por $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2-$ dio un incremento en la estabilidad ácida del compuesto inactivo. En el sistema anular de la piridina, el grado de nucleofilicidad (o de basicidad) del átomo de nitrógeno refleja la facilidad de la formación del intermediario espiro **1a**. Por ejemplo, la sustitución en la posición 6 del anillo resulta en la disminución en la actividad como una interacción estérica desfavorable. Cuando hay ausencia de efectos estéricos, un valor de $\text{pK}_a \approx 4$ es el óptimo probablemente para la actividad. Las bases débiles como el timoprazol y derivados 4'- CO_2CH_3 sustituidos muestran una notable reducción en la actividad, así como los compuestos 4'-metil son varias veces menos activos que los análogos 4'-alcoxi. La sustitución en el anillo bencimidazólico no cambia la actividad en gran medida. La introducción de sustituyentes electroattractores como 5- NO_2 , 5- MeSO , 5- CF_3 disminuye la inhibición de la enzima.³³

Con respecto al grupo sulfinilo, los inhibidores de la bomba de protones gástrica existen como una mezcla racémica de ambos enantiómeros. Sin embargo la quiralidad se pierde en la formación de la correspondiente sulfenamida de la piridina, esto es confuso si uno de los enantiómeros es más susceptible hacia la activación ácida que el otro. Ambos enantiómeros del lansoprazol inhiben el consumo de aminopiridina inducido por AMPc en células parietales aisladas de perro, así como la actividad de la H^+/K^+ ATPasa en microsomas gástricos caninos con la misma actividad.⁵

2.5.4.1.3 Inconvenientes de los inhibidores irreversibles de la bomba de protones.

La supresión extrema de ácido algunas veces conduce a aclorhidria a dosis recomendadas y esto puede producir infecciones entéricas como: tifoidea, cólera y disentería. Las interacciones medicamentosas pueden llevar a una disminución en la absorción de algunos fármacos como griseofulvina, ketoconazol, vitamina B12, sales de hierro, etc. Variaciones en las respuestas individuales pueden causar hipergastrinemia, pólipos gástricos y carcinoma.³³ Otros efectos adversos incluyen: dolor abdominal,

diarrea, náusea, y malestar. La nefritis intersticial aguda, que progresa a falla renal aguda, también ha sido reportada en asociación al uso de inhibidores irreversibles de la bomba de protones.³⁴

2.5.4.1.4 Propiedades farmacológicas de los inhibidores de la bomba de protones.

Se ha visto que el efecto antisecretor de los inhibidores de la bomba de protones depende de la presencia de la infección de *H. pylori*, por que la erradicación de esta bacteria tiene consecuencias negativas en la eficacia de los fármacos antisecretores.^{35 36} La secreción ácida puede ser restaurada sólo a través de síntesis endógena de la H⁺/K⁺ ATPasa, la cual tiene una vida media de producción de aproximadamente 50 horas.³⁷ El rabeprazol ha mostrado una velocidad de inhibición rápida y una duración de acción corta.³⁸ El esomeprazol tiene la menor biodisponibilidad, mientras que el lansoprazol es el más biodisponible.³⁹ Los inhibidores de la bomba de protones son claramente más potentes que los antagonistas de los receptores H₂ siendo sus dosis clínicas diez veces menores que las de los antagonistas de los receptores H₂ en el tratamiento de úlceras duodenales.⁴⁰

Further, Becker y colaboradores⁴¹ evaluaron un tipo de actividad gastro-protectora de los inhibidores de la bomba de protones demostrando que tanto el omeprazol y el lansoprazol protegen el epitelio gástrico humano y las células endoteliales contra el estrés oxidativo. La proteína de defensa antioxidante hemoxygenasa (OH-1) es el blanco de los inhibidores de la bomba de protones en ambas células epiteliales, endotelial y gástrica. La inducción de activación de la HO-1 puede contar como efecto gastroprotector de los inhibidores de la bomba de protones independientemente de la inhibición ácida. Se ha reportado un posible efecto antiinflamatorio⁴² de los inhibidores de la bomba de protones debido a su actividad sobre los radicales hidroxilo. Se sabe que tanto el lansoprazol como el rabeprazol incrementan los niveles de la hormona adenocorticotropina (ACTH) y de cortisol y están en estudios para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas relacionadas en la desregularización del apetito.⁴³

Los inhibidores de la bomba de protones disponibles actualmente tienen propiedades farmacológicas similares, como se detalla en la **Tabla 2:**

Tabla 2. Propiedades farmacológicas de diferentes inhibidores de la bomba de protones.

Nombre genérico	Vida media (h)	Efecto máximo (h)	Duración del efecto (h)	pKa	Biodisponibilidad (%)
Omeprazol	0.7	2	24-72	~4	30-40
Pantoprazol	1	2.5	24-72	~4	77
Lansoprazol	2	1.7	>24	~4	80
Rabeprazol	1	2-5	24	~4	52
Esomeprazol	1.3	1.5	24-27	~4	64

2.5.4.2 Inhibidores reversibles de la bomba de protones.

Para superar los inconvenientes asociados con el uso de los inhibidores irreversibles, algunas investigaciones actuales se han enfocado al descubrimiento de inhibidores reversibles. Por ejemplo el SCH28080 (**Figura 12**).

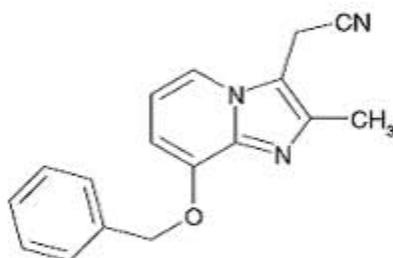


Figura 12. Estructura química del SCH 28080, un antagonista de la H⁺/K⁺ ATPasa

La supresión prolongada de la secreción gástrica de ácido producida tanto por los antagonistas de los receptores H₂ como por los inhibidores de la bomba de protones producen largos periodos de hipergastrinemia, la cual ha sido asociada a la formación de cambios precancerígenos en la mucosa gástrica humana y carcinoides gástricos en estudios con animales. Sin embargo, resultados recientes están enfocados en la obtención de inhibidores reversibles de la bomba de protones referidos frecuentemente como antagonistas de la bomba de ácido (APA).

El compuesto SCH28080 basado en la estructura de la imidazopiridina fue el prototipo de esta clase de moléculas.⁴⁴ El efecto antisecretor de este compuesto es mediado a través

de la bomba de protones gástrica y esto ha sido demostrado a detalle por su habilidad de antagonizar la unión del omeprazol.⁴⁵

El omeprazol y el compuesto SCH 28080 difieren en su cinética de inhibición para su actividad inhibitoria de la bomba. En contraste con el omeprazol, el compuesto SCH 28080 es un inhibidor competitivo de gran afinidad por el sitio luminal del ión K^+ , sitio de la bomba de protones gástrica. En contraste con la Na^+/K^+ ATPasa, este compuesto es altamente selectivo por la H^+/K^+ ATPasa. El SCH28080 es una base débil protonable ($pK_a=5.6$), por lo que, como el omeprazol, se puede acumular en los compartimientos ácidos de las células parietales en su forma protonada.⁴⁶ Este compuesto es químicamente estable y después de su protonación, es por si mismo activo y no requiere de una transformación inducida en presencia de medio ácido, como lo requiere el omeprazol y sus congéneres.⁴⁷

2.6 Química computacional⁴⁸

La Química Computacional estudia estructuras y reacciones químicas, basándose en las leyes fundamentales de la Física. Algunos métodos no sólo permiten visualizar moléculas estables, sino también estudiar estados de transición e intermediarios de vida media corta, difíciles de aislar experimentalmente.

Existen dos áreas principales en la Química Computacional orientadas al estudio de las moléculas y su reactividad, estas son la Mecánica Molecular (MM) y la Mecánica Cuántica (MC). Ambas tienen en común los siguientes aspectos:

- Se calculan energías de una estructura particular, es decir, para un arreglo espacial de átomos.
- Se optimizan geometrías y se encuentra el mínimo de energía para una estructura molecular cercana a la estructura de partida. La optimización de geometría depende de la primera derivada de la energía con respecto a las posiciones de los núcleos.
- Cálculos de frecuencia vibracionales, resultado del movimiento interatómico en la molécula. Las frecuencias dependen de la segunda derivada de la energía con respecto a las posiciones de los núcleos.

2.7 Métodos de mecánica cuántica.

Los métodos de cálculo de estructura electrónica están basados principalmente en las leyes de la Mecánica Cuántica. Los estados cuánticos, energías y otras propiedades relacionadas, se obtienen resolviendo la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Ecuación 1

Donde:

es la Función de onda para una partícula en un estado estacionario. \hat{H} es el operador de Hamilton o hamiltoniano que está relacionado con la energía total de un sistema. E es la energía electrónica.

2.8 Función de onda .

La mecánica cuántica considera una serie de postulados, en base a los cuáles se puede obtener información del sistema en estudio. Antes de hablar sobre el postulado principal es preciso definir algunos términos. Una variable dinámica es cualquier propiedad de interés del sistema y una observable es cualquier variable dinámica que puede ser medida.

A continuación se describe el primer postulado base de la mecánica cuántica:

Postulado I

El estado de un sistema dinámico de N partículas está descrito por una función $(q_1, q_2, \dots, q_N, t)$.

La cantidad $\Psi^ \Psi (q_1, q_2, \dots, q_N, t)$ es proporcional a la probabilidad de encontrar a la partícula 1, entre q_1 y $q_1 + dq_1$; a la partícula 2, entre q_2 y $q_2 + dq_2, \dots$ y a la partícula N entre q_N y $q_N + dq_N$ simultáneamente para un tiempo específico t .*

Este postulado afirma que toda la información acerca de las propiedades de un sistema está contenida en una función (llamada función de onda) que es una función de las coordenadas (q_i) de las N partículas y del tiempo (t). Si la función de onda incluye explícitamente al tiempo, se denomina función de onda dependiente del tiempo. Si las propiedades observables del sistema no cambian con el tiempo, se dice que el sistema se encuentra en un estado estacionario. La segunda parte del postulado sostiene que la cantidad $\Psi^* \Psi dx$ es la probabilidad de encontrar a la partícula entre x_i y $x_i + dx_i$ al tiempo

t dado. La función es compleja, y no reside en el espacio real; el problema para visualizarla se resuelve introduciendo el producto de Ψ por su complejo conjugado Ψ^* o $|\Psi|^2$ e integrando sobre todos los electrones menos uno. A la cual se le denomina también como densidad de probabilidad.

$$\rho(x_i) = \int \Psi^* \Psi dx_2 \dots dx_n \quad \text{Ecuación 2}$$

Para que estas funciones tengan una interpretación física, deben sujetarse a las siguientes restricciones:

La función debe ser continua, al igual que su primera y segunda derivadas.

La función debe ser univaluada.

El cuadrado de la función debe ser integrable.

Estas restricciones surgen del postulado que dice que $\Psi^* \Psi dt$ es proporcional a una probabilidad, por lo que ésta debe ser finita. Si la función cumple con la condición:

$$\int \Psi^* \Psi dt \leq a \quad \text{Ecuación 3}$$

se dice que la función está normalizada. En este caso $\Psi^* \Psi$ es directamente una densidad de probabilidad y la Ecuación 3 indica que todo el espacio debe ser igual a una constante "a".

2.9 Hamiltoniano electrónico.

Todas las moléculas están formadas de electrones y núcleos, para su estudio se analiza la interacción entre estos obteniendo el operador Hamiltoniano, el cual está relacionado con la energía total de un sistema. El operador Hamiltoniano está conformado por el Hamiltoniano electrónico y el Hamiltoniano nuclear, bajo la aproximación de Born-Oppenheimer.

$$H = H_e + H_n \quad \text{Ecuación 4}$$

El hamiltoniano electrónico es el resultado de la suma de las contribuciones de la energía

cinética electrónica y las energías potenciales debidas a las interacciones entre electrones y entre los electrones y los núcleos:

$$H_e = T_e + V_{ne} + V_{ee} \quad \text{Ecuación 5}$$

donde H_e es el Hamiltoniano electrónico, T_e es la energía cinética de los electrones, V_{ne} es la energía resultante de la interacción núcleo-electrón y V_{ee} es la energía resultante de la interacción electrón-electrón.

El hamiltoniano nuclear representa la energía cinética de los núcleos:

$$H_n = T_n \quad \text{Ecuación 6}$$

donde T_n es la energía cinética de los núcleos.

La resolución del hamiltoniano de una molécula es muy complicada, para simplificarla se efectúa la aproximación de Born-Oppenheimer que se basa en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones. Por tanto, los electrones se mueven más rápido que los núcleos y se puede considerar que estos últimos se encuentran fijos en el espacio, mientras que los electrones llevan a cabo su movimiento. De esta manera se puede omitir el término de energía cinética de los núcleos y considerar a V_{nn} como una constante, así el hamiltoniano se simplifica para obtener la ecuación 7.

$$H = T_e + V_{nn} + V_{ne} + V_{ee} \quad \text{Ecuación 7}$$

donde V_{nn} es la energía resultante de la interacción núcleo-núcleo

La ecuación de Schrödinger (**Ecuación 1**) puede ser resuelta exactamente sólo para pocos sistemas. Los métodos de cálculo de estructura electrónica se caracterizan por las aproximaciones matemáticas para resolver esta ecuación, estos pueden ser métodos semiempíricos y métodos *ab-initio*:

Los métodos semiempíricos utilizan parámetros experimentales para simplificar el cálculo computacional. Estos métodos resuelven en forma aproximada la ecuación de Schrödinger que depende de parámetros apropiados al tipo de sistema químico bajo estudio. Estos métodos son los más apropiados en el estudio de grandes sistemas, a veces,

para sistemas de muchos cuerpos, llegan a ser los únicos métodos mecánico cuánticos computacionalmente prácticos. También se utilizan como un primer paso en cálculos *ab-initio* de sistemas muy grandes; por ejemplo, para obtener una mejor estructura de partida para futuros cálculos Hartree-Fock o de Teoría del Funcional de la Densidad, o para obtener una descripción cualitativa sobre la molécula (orbitales moleculares, cargas atómicas o modos vibracionales). Por último, su mayor utilidad es para sistemas moleculares en estado basal para los cuales el método semiempírico particular está muy bien parametrizado y calibrado con gran precisión, esto se refiere principalmente a moléculas orgánicas.

Los métodos *ab-initio* (a primeros principios), a diferencia de los métodos semiempíricos, no utilizan parámetros experimentales en el cálculo, están basados únicamente en las leyes de la mecánica cuántica y valores de las constantes físicas fundamentales (velocidad de la luz, masas y cargas de electrones y núcleos, constante de Plank, etc). Los métodos *ab-initio*, a diferencia de los semiempíricos, predicen con mayor exactitud desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo, pero el costo computacional aumenta sustancialmente, son capaces de manejar cualquier tipo de átomos, y toman en cuenta tanto electrones de valencia como de core sin necesidad de ningún parámetro.

2.10 Gaussian.⁴⁹

Es un sistema de programas capaces de ejecutar una variedad de cálculos de estructura electrónica, capaz de predecir diversas propiedades moleculares y reacciones químicas, incluyendo:

- Energías y estructuras moleculares.
- Energías y estructuras de estado de transición.
- Frecuencias vibracionales.
- Espectros infrarrojo y Raman.
- Propiedades termodinámicas.
- Energías de reacción y de enlace.
- Trayectorias de reacción.
- Orbitales moleculares.
- Cargas atómicas.

Gaussian está diseñado para sistemas en fase gaseosa y en solución, en estados basal y estado excitados; lo que permite explorar áreas de interés químico, como lo son: los efectos del sustituyente, mecanismos de reacción, superficies de energía potencial, energías de excitación, etc.

La filosofía teórica detrás de Gaussian está definida por el siguiente principio:

Un modelo teórico deberá ser uniformemente aplicable a sistemas moleculares de cualquier tipo y tamaño, hasta un tamaño máximo determinado solamente por la habilidad práctica de los recursos computacionales.

Un modelo ab-initio en Gaussian debe ser definido únicamente por una configuración de núcleos y electrones, por lo que solamente se requiere la especificación de la geometría molecular inicial, y ningún otro parámetro es necesario para especificar el problema.

El resultado depende en gran parte del método, por esto la elección de este depende del sistema que se quiera estudiar, por ejemplo, el método Hartree-Fock, reproduce la solución exacta a la ecuación de Schrödinger, para problemas de un electrón (átomo de hidrógeno), esto permite calcular exactamente moléculas como H_2^+ . Para otros sistemas se necesitan métodos más completos como los que se muestran en la **Tabla 3**.

Un modelo químico consiste en la combinación de un método teórico con un conjunto base. Cada par único método/conjunto-base representa una aproximación diferente a la ecuación de Schrödinger. Los resultados para sistemas diferentes pueden ser comparados y evaluados cuando los cálculos se han realizado por el mismo modelo químico; es decir, para hacer una comparación formal de diferentes geometrías moleculares (conformaciones, efectos del sustituyente, etc.), se debe hacer utilizando el mismo par método/conjunto-base.

Tabla 3. Métodos para cálculo de estructura electrónica

Palabra clave	Método
Métodos autoconsistentes	
HF	Hartree-Fock auto-consistente
CASSCF	Espacio activo completo auto-consistente
GVB	Enlace valencia generalizado
Métodos de correlación electrónica	
MP2	Teoría de perturbación de Moller-Plesset de orden n
QCISD	Integración de configuración cuadrática
BD	Dobletes de Brueckner
CI, CISD	Método de configuración de integración
Teoría del funcional de la densidad	
B3LYP	Teoría del funcional de la densidad
HFS	Intercambio de densidad de spín local
X	Intercambio X
Energías de gran exactitud	
G1	Teoría gaussian-1
G2,G2M P2	Teoría gaussian-2 y variación
CBS-x	Método de conjunto de base completo.

2.11 Bases.

Un conjunto-base es una descripción matemática de los orbitales en un sistema molecular; los conjuntos bases más grandes constituyen una aproximación más exacta de los orbitales por imponer pocas restricciones sobre la localización de los electrones. En realidad, la mecánica cuántica dice que un electrón tiene una probabilidad finita de existir en alguna parte del espacio, este límite corresponde a una expansión infinita del conjunto

base. Los conjunto base estándar para cálculos de estructura electrónica son combinaciones lineales de funciones gaussianas para formar cada orbital, de allí el nombre de este paquete computacional Gaussian.

Gaussian ofrece un amplio espectro predefinido de conjuntos base, los cuales pueden clasificarse por el número y tipo de funciones base que contienen. Los conjuntos base asignan un grupo de funciones base a cada átomo en una molécula para aproximar sus orbitales, estas funciones base son una combinación lineal de funciones gaussianas, a cuyas funciones bases se les refiere como funciones contraídas, y las funciones gaussianas componentes son referidas como primitivas. Un conjunto base que consiste en una simple función gaussiana es llamada no-contraída.

Los tipos de funciones base son:

- **Base mínima.** Comprende un número mínimo de funciones base necesaria para cada átomo, este conjunto sólo incluye los orbitales internos y de valencia, por ejemplo para el átomo de carbono, sólo se toman en cuenta los conjunto base de los orbitales: 1s, 2s y 2p (x,y,z). El conjunto base llamado STO-nG corresponde a una base mínima que tiene orbitales tipo Slater representado cada uno por n gaussianas, donde n es usualmente 3 ó 6.
- **Base de valencia.** Este conjunto sólo describe cada átomo utilizando bases para los orbitales de valencia, por ejemplo, para el átomo de carbono, tendríamos que describir los orbitales 2s y 2p (x,y,z).
- **Base extendida.** Este conjunto toma en cuenta los orbitales internos, los orbitales de valencia y además un conjunto de orbitales no ocupados llamados orbitales virtuales, por ejemplo, para el átomo de carbono tendríamos los orbitales 1s, 2s, 2p (x,y,z), 3s, 3p (x,y,z).

Entre los conjuntos base de tipo extendido, tenemos:

- **Conjunto base de valencia dividida.** Dos conjuntos de funciones en la región de valencia da una representación más exacta de orbitales.
- **Conjunto base polarizada.** Añade orbitales con un momento angular mayor que el requerido para la descripción de cada átomo, por ejemplo una base polarizada añade una función *d* a un carbono o una función *f* a un metal de transición, y en algunos casos, añade una función *p* al átomo de hidrógeno.

- **Funciones difusas.** Hace que la función orbital decaiga mucho más suave, para esto se agregan contribuciones espaciales al orbital. Las funciones difusas son muy importantes para sistemas donde los electrones están relativamente lejos del núcleo como moléculas cargadas, sistemas en estado excitado, sistemas con bajos potenciales de ionización, descripción de acidez absoluta, etc.

Mientras mayor sea el conjunto se requerirá de mayores recursos computacionales. Moléculas grandes son imprácticas de calcularlas en Conjuntos de base grandes por el tiempo de computo que puede ser de años.

La **Tabla 4** resume los tipos de conjuntos básicos más utilizados:

Tabla 4. Conjuntos básicos más utilizados en Gaussian

BASE	FUNCIÓN
STO-3G	Conjunto Mínimo, para datos cualitativos de sistemas grandes
3-21G Doble Zeta	2 conjuntos de funciones en la región de valencia da una representación más exacta de orbitales.
6-31G(d)	Añade funciones de polarización de átomos pesados
6-31G(d,p)	Añade funciones de polarización para los hidrógenos.
6-31+G(d)	Añade funciones difusas
6-31+G(d,p)	Añade la función p a los hidrógenos
6-311 +G(d,p) Triple zeta	Añade funciones de valencia extra (3 tamaños para las funciones s y p) a 6-31 +G(d,p).
6-311 +G(2d,2p)	Pone dos funciones d en los átomos además de las funciones difusas, y también usa 2 funciones p en los hidrógenos.
6-311+G(2df,2pd)	Usa 2 funciones d y 1 función f en los átomos (además de las funciones difusas) y 2 funciones p y 1 d en los hidrógenos.
6-311++G(3df,3pd)	Usa 3 funciones d y una función f en los átomos y 3 funciones p y una función d en los hidrógenos, junto con las funciones difusas de ambos.

2.12 Análisis Conformacional.⁵⁰

Los diferentes arreglos espaciales que puede adoptar una molécula debido a la rotación en un enlace sigma son llamados *conformaciones*, *isómeros conformacionales* o *confórmeros*. El estudio de los cambios de energía que ocurren durante esas rotaciones se denomina *análisis conformacional*. El análisis conformacional es el estudio de la forma en que los factores conformacionales afectan la estructura de una molécula y sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Las moléculas están en continuo movimiento, adquiriendo diferentes conformaciones en mayor número cuanto mayor libertad conformacional tenga la molécula. Habrá, sin embargo, algunas preferidas, las de menor energía. De las dos conformaciones del etano, la escalonada es 2.9 kcal/mol más estable que la eclipsada. Se ha explicado en dos formas principales la diferencia en estabilidad entre las dos conformaciones. Una explicación sostiene que las repulsiones entre los enlaces de átomos adyacentes desestabilizan la conformación eclipsada. La otra sugiere que una mejor deslocalización electrónica estabiliza la conformación escalonada. Actualmente se cree que la última de estas dos explicaciones es la correcta.

El etano tiene un número infinito de conformaciones que difieren sólo por incrementos diminutos en sus ángulos diedros. Las conformación escalonada no sólo es la más estable que la eclipsada, además, es la más estable de todas las conformaciones; la eclipsada es la menos estable, como se muestra en la **Figura 13**.

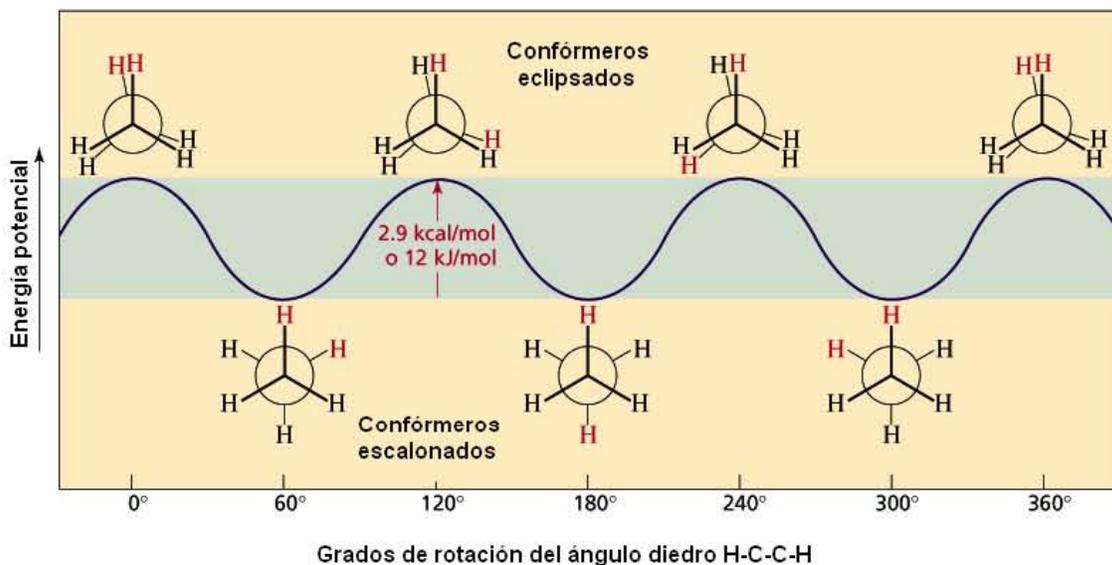


Figura 13. Diagrama de energía potencial para la rotación en el enlace C-C del etano.

2.12.1 Superficie de Energía Potencial.

La forma en que varía la energía con pequeños cambios en la estructura molecular está dada por la superficie de energía potencial (SEP), que es la relación matemática entre la estructura molecular y la energía resultante.

Una SEP puede describir:

- A una molécula o conjunto de moléculas con una composición atómica constante o también un sistema donde tiene lugar una reacción química.
- Las energías relativas para distintos conformeros (ejemplo: forma eclipsada y alterada para el etano).

Una representación real de la Superficie de Energía Potencial necesitaría una superficie multidimensional cuya dimensión se incrementa con el número de variables independiente. Ya que cada átomo tiene tres variables independientes (coordenadas x, y, z) la visualización de una SEP para un modelo multiatómico es imposible. Este inconveniente se solventa tomando solo algunas variables independientes como distancias de enlace o ángulos.

Los puntos críticos de una Superficie de Energía Potencial son:

- Mínimo global: Es la estructura con energía más baja y nos indica la conformación más estable. Solo existe un mínimo global para cada molécula.
- Mínimo local: Mínimo distinto al anterior, que constituye una región donde un cambio en la geometría en cualquier dirección nos da una geometría de mayor energía (menos estable).
- Punto de silla: Es el punto entre dos energías extremas. El punto silla se define como un punto en la SEP en el cual hay un incremento de energía en todas las direcciones excepto una, y para el cual la pendiente (primera derivada) de la superficie es cero.

Una representación gráfica de lo anterior podemos verlo en la **Figura 14**.

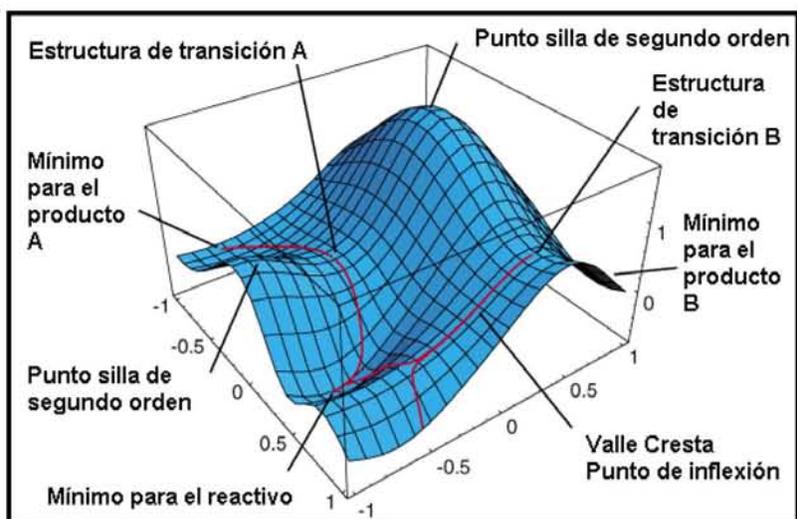


Figura 14. Representación de los puntos críticos de una Superficie de Energía Potencial.

Todos los mínimos de una SEP de una molécula representan puntos estacionarios estables donde la suma de las fuerzas sobre los átomos es igual a cero. El mínimo global representa a la conformación más estable, mientras que los mínimos locales son conformaciones estables aunque menos que la global y los puntos silla representan conformaciones de transición entre mínimos.

Para una molécula diatómica, sólo podemos variar la distancia internuclear, por lo que la energía genera una curva; para sistemas más grandes, la superficie tiene tantas dimensiones como grados de libertad internos tenga la molécula.

La optimización de geometría intenta localizar un mínimo de energía en la superficie de energía potencial, y así conseguir la estructura de equilibrio de un sistema molecular. Entonces, lo que se busca es donde el gradiente de energía es cero, pero esto no sólo ocurre para los mínimos sino también para los puntos de silla.

Los algoritmos de optimización calculan el gradiente de energía (hacia donde decrece más rápidamente la energía), hasta conseguir un punto estable y luego calculan la segunda derivada, para hallar la matriz de las constantes de fuerza (matriz Hessiana).

$$H_E = \begin{pmatrix} \frac{\delta^2 E}{\delta x^2} & \frac{\delta^2 E}{\delta x \delta y} & \frac{\delta^2 E}{\delta x \delta z} \\ \frac{\delta^2 E}{\delta y \delta x} & \frac{\delta^2 E}{\delta y^2} & \frac{\delta^2 E}{\delta y \delta z} \\ \frac{\delta^2 E}{\delta z \delta x} & \frac{\delta^2 E}{\delta z \delta y} & \frac{\delta^2 E}{\delta z^2} \end{pmatrix}$$

Estas constantes de fuerzas especifican la curvatura de la superficie en un punto, con lo cual se puede obtener más información. Este procedimiento es utilizado en cálculo de varias variables para encontrar máximos y mínimos.

2.13 Criterio de convergencia.

Una optimización ha sido completada cuando ésta ha convergido, esto es, cuando las fuerzas encontradas para una configuración molecular es cero, o la diferencia entre pequeñas variaciones de la configuración produce diferencias de energía muy pequeñas. Estos son los criterios de convergencia de Gaussian:

Las fuerzas deben ser esencialmente cero. Específicamente, el máximo componente de la fuerza, debe tener un valor por debajo de 0.00045 (interpretado como cero).

2.14 Mecanismo de las reacciones químicas.

El mecanismo de una reacción es la descripción, mediante la secuencia de etapas químicas elementales del proceso, detallada a través de la cual ocurre un cambio químico.

Una etapa química es cada proceso en el que una o varias moléculas pasan a través de un estado de transición para dar los productos intermedios o finales de la reacción, e involucra una serie de movimientos atómicos sin la intervención de algún intermediario.

Ahora bien, un intermediario es una estructura química que se genera durante una reacción (que necesariamente posee dos o más etapas) y que existe en un mínimo energético (es decir, cualquier distorsión estructural eleva su energía), y que presenta un tiempo de vida media mayor del tiempo de vida asociado a una vibración molecular (del orden de 10^{-13} a 10^{-14} seg.)

El mecanismo de una reacción es una hipótesis, es decir, un modelo teórico que se propone para explicar un cambio químico. A partir de dicha hipótesis se pueden deducir ciertas consecuencias que pueden a su vez ser verificadas mediante otros experimentos. Así, cuando los resultados experimentales concuerdan con las consecuencias del modelo, entonces constituyen evidencia que apoya el mecanismo propuesto.

2.15 Teoría de átomos en moléculas

La teoría de átomos en moléculas⁵¹ (AIM) fue desarrollada por el profesor Richard Bader (Universidad de MacMaster) y ha sido utilizada ampliamente para encontrar la explicación de varios problemas químicos. Esta teoría es una extensión de la química cuántica para un átomo en una molécula. Se define a un átomo dentro de una molécula en el espacio real donde la densidad electrónica es el medio para predecir las propiedades atómicas.

Para extraer información a la densidad electrónica se necesita estudiar el gradiente de la densidad ($\nabla \rho$) y no la densidad directamente (ρ).

$\nabla \rho$ es un campo vectorial y tiene tres características:

$\nabla \rho$ apunta en la dirección en la cual crece ρ .

$\nabla \rho$ es perpendicular en cualquier lugar a una isosuperficie de ρ .

Al $\nabla \rho$ se le asocian líneas de flujo que tiene su origen y fin en puntos determinados del ρ .

Cada característica topológica de la $\rho(r)$, ya sea un máximo, un mínimo o un punto silla, esta asociado con un punto crítico (PC) donde $\nabla \rho(r_c) = 0$. La colección de las nueve segundas derivadas de $\rho(r)$, el Hessiano de la ρ , pueden ser diagonalizadas para producir un conjunto de valores y vectores propios asociados. Los primeros corresponden a las tres principales curvaturas de la $\rho(r)$ en el PC, y los segundos a los ejes asociados.

La curvatura, la segunda derivada de $\rho(r)$, es negativa en un máximo y positivo en un mínimo. La clasificación de un PC se da por dos números:

n : número de curvaturas diferentes de cero

s : la suma algebraica de los signos de las curvaturas

La clasificación de un PC está dada por los valores (n, s). De esta manera existen cuatro tipos de PC (no singulares) posibles en la densidad electrónica:

3,-3 Todas las curvaturas de $\rho(r)$ en el PC son negativas y por tanto $\rho(r)$ es un máximo local en r_c . Este punto se asocia a un atractor, a un núcleo (nucleófilo).

3, -1 Dos curvaturas son negativas y $\rho(r)$ es un máximo en r_c en el plano definido por sus dos ejes asociados. La tercera curvatura es positiva y por tanto $\rho(r)$ es un mínimo en

el eje perpendicular a ese plano. Este punto se asocia a un punto crítico de enlace como se analizó antes.

3, +1 Dos curvaturas positivas y $\rho(r)$ es un mínimo en r_c en el plano definido por sus ejes. La curvatura restante es negativa y por lo cual $\rho(r)$ es un máximo en r_c a lo largo del eje perpendicular a este plano. Este punto se asocia a un punto crítico de anillo.

3, +3 Todas las curvaturas son positivas y $\rho(r)$ es un mínimo local en r_c . Este punto se asocia a un punto crítico de caja.

Cuando se analiza la topología de la densidad de una molécula es necesario encontrar todos los puntos críticos de los diferentes tipos para satisfacer la relación de Poincaré-Hopf, $n - b + r - c = 1$, donde n es el número de núcleos, b es el número de enlaces, r es el número de anillos y c es el número de cajas en la molécula.

Como la densidad electrónica es mayor en los núcleos que en sus alrededores las líneas de ρ se originan en el infinito para terminar en el núcleo. Se puede decir que las líneas del ρ son atraídas al núcleo, y es la razón por lo que se les denominan atractores nucleares y dominan una porción del espacio. Estas regiones dividen a las moléculas en segmentos que pueden identificarse con el concepto químico de átomo.

La región dominada por el núcleo se conoce como contenedor atómico. Con lo anterior se puede definir al átomo como: “La unión de un atractor (núcleo) y su contenedor atómico asociado”.⁷ Cada átomo refleja las características del ambiente químico particular.

Además existe un conjunto de líneas de ρ que inician en el infinito y terminan en un PC entre dos átomos, este conjunto de líneas constituyen una superficie interatómica (SIA), también llamada *superficie de flujo cero*. Esta superficie se distingue de cualquier otra en que en cada punto el vector n que caracteriza a la SIA (ortogonal a la superficie) es ortogonal al $\nabla\rho(r)$ para cada punto en la SIA, en otras palabras no hay líneas del ρ que crucen la SIA, como lo muestra la ecuación 23.

$$\nabla\rho(r) \cdot n(r) = 0 \quad \forall r \in S(r) \quad \text{Ecuación 8}$$

Además hay líneas del ρ que se originan en este PC y terminan en los núcleos. A este punto crítico se conoce como punto crítico de enlace (PCE). La densidad en el PCE está relacionado con la estabilidad del enlace.

Este PCE es un punto silla en la densidad electrónica, ya que es un máximo en la dirección de la SIA y un mínimo en la dirección de los núcleos. Las líneas de interacción atómica (LIA) se encuentran en cada par de núcleos que comparten una SIA. De esta forma, el enlace se puede definir de la siguiente manera: “Dos átomos están enlazados cuando comparten una SIA, exista un PCE y una LIA entre ellos”.⁷ Las LIA entre los átomos reproduce la conectividad encontrada experimentalmente.

3. Justificación.

Esta tesis es el inicio de un proyecto que busca desarrollar nuevas estructuras con posible actividad inhibitoria de la bomba de protones H^+/K^+ ATPasa. Para llegar a ese punto es necesario primero estudiar el comportamiento químico (estructura y reactividad) de los inhibidores de la bomba de protones ya existentes y saber cómo influyen sus sustituyentes en sus propiedades.

Como se vió anteriormente, el tratamiento de los padecimientos relacionados al ácido gástrico incluye una familia de moléculas llamada inhibidores de la bomba de protones H^+/K^+ ATPasa, también denominados prazoles. Los prazoles, por si mismos carecen de actividad sobre dicha bomba, por lo que es necesario que lleven a cabo la conversión a su forma activa, indispensablemente, en presencia de ácido gástrico, ya que teniendo protonado el N9 se puede dar lugar a la formación de un compuesto denominado espiro que será el precursor de la forma activa del prazol. Esta forma activa, como sulfenamida cíclica o ácido sulfénico, es muy reactiva con los grupos tiol de la cisteina, con los cuales pueden formar un enlace covalente disulfuro para que se lleve a cabo la inhibición de la H^+/K^+ ATPasa.

4. Planteamiento del problema.

En esta tesis se plantearon las siguientes preguntas:

¿Cómo se forma la especie activa a partir del prazol neutro? Y ¿Cómo influyen los sustituyentes en esta formación?

Para responder estas preguntas es necesario estudiar, mediante cálculos computacionales, el comportamiento conformacional que presentan los prazoles dadas sus características estructurales, es decir, la capacidad que tienen de adoptar diversas conformaciones por la rotación alrededor del enlace S16-C21 y la influencia de los distintos sustituyentes en cada uno de los miembros de esta familia de fármacos. En esta tesis se realiza el análisis conformacional de los prazoles y se inicia el estudio del mecanismo de formación de la especie activa.

5. Hipótesis

La densidad electrónica puede explicar el comportamiento conformacional y la reactividad de los prazoles que estarán relacionadas con la actividad biológica de estos compuestos en la H⁺/K⁺ ATPasa.

6. Objetivos

Objetivo general:

- Realizar el análisis conformacional de piridinilmetilsulfinil bencimidazoles sustituidos.

Objetivos particulares:

1. Encontrar los mínimos y máximos de la superficie de energía potencial de la rotación alrededor del ángulo diedro C8-S15-C17-C20 del timoprazol.
2. Estudiar la reacción de ciclación del timoprazol.
3. Encontrar las estructuras de mínima energía del resto de los prazoles.
4. Explicar la estabilidad de las conformaciones de mínima energía.

7. Metodología.

Se optimizaron cada uno de los conformeros del timoprazol al nivel de teoría B3LYP/6-311G (2d,2p).⁵² B3LYP fue elegido porque se necesitaba un método que calculara el intercambio y la correlación electrónicos a un costo computacional aceptable. Estas optimizaciones se realizaron con el programa gaussian 03.⁴⁹ Con la función de onda obtenida se calcularon las propiedades locales de la densidad electrónica y las propiedades atómicas con el paquete de programas AIMPAC.⁵³ Las superficies de la densidad electrónica y su laplaciano se trazaron con el programa de visualización de campos vectoriales y escalares OpenDX.⁵⁴

5. Hipótesis

La densidad electrónica puede explicar el comportamiento conformacional y la reactividad de los prazoles que estarán relacionadas con la actividad biológica de estos compuestos en la H^+/K^+ ATPasa.

6. Objetivos

Objetivo general:

- Realizar el análisis conformacional de piridinilmetilsulfinil bencimidazoles sustituidos.

Objetivos particulares:

1. Encontrar los mínimos y máximos de la superficie de energía potencial de la rotación alrededor del ángulo diedro C8-S15-C17-C20 del timoprazol.
2. Estudiar la reacción de ciclación del timoprazol.
3. Encontrar las estructuras de mínima energía del resto de los prazoles.
4. Explicar la estabilidad de las conformaciones de mínima energía.

7. Metodología.

Se optimizaron cada uno de los conformeros del timoprazol al nivel de teoría B3LYP/6-311G (2d,2p).⁵² B3LYP fue elegido porque se necesitaba un método que calculara el intercambio y la correlación electrónicos a un costo computacional aceptable. Estas optimizaciones se realizaron con el programa gaussian 03.⁴⁹ Con la función de onda obtenida se calcularon las propiedades locales de la densidad electrónica y las propiedades atómicas con el paquete de programas AIMPAC.⁵³ Las superficies de la densidad electrónica y su laplaciano se trazaron con el programa de visualización de campos vectoriales y escalares OpenDX.⁵⁴

En la **Figura 15** se presentan las moléculas de los prazoles estudiados:

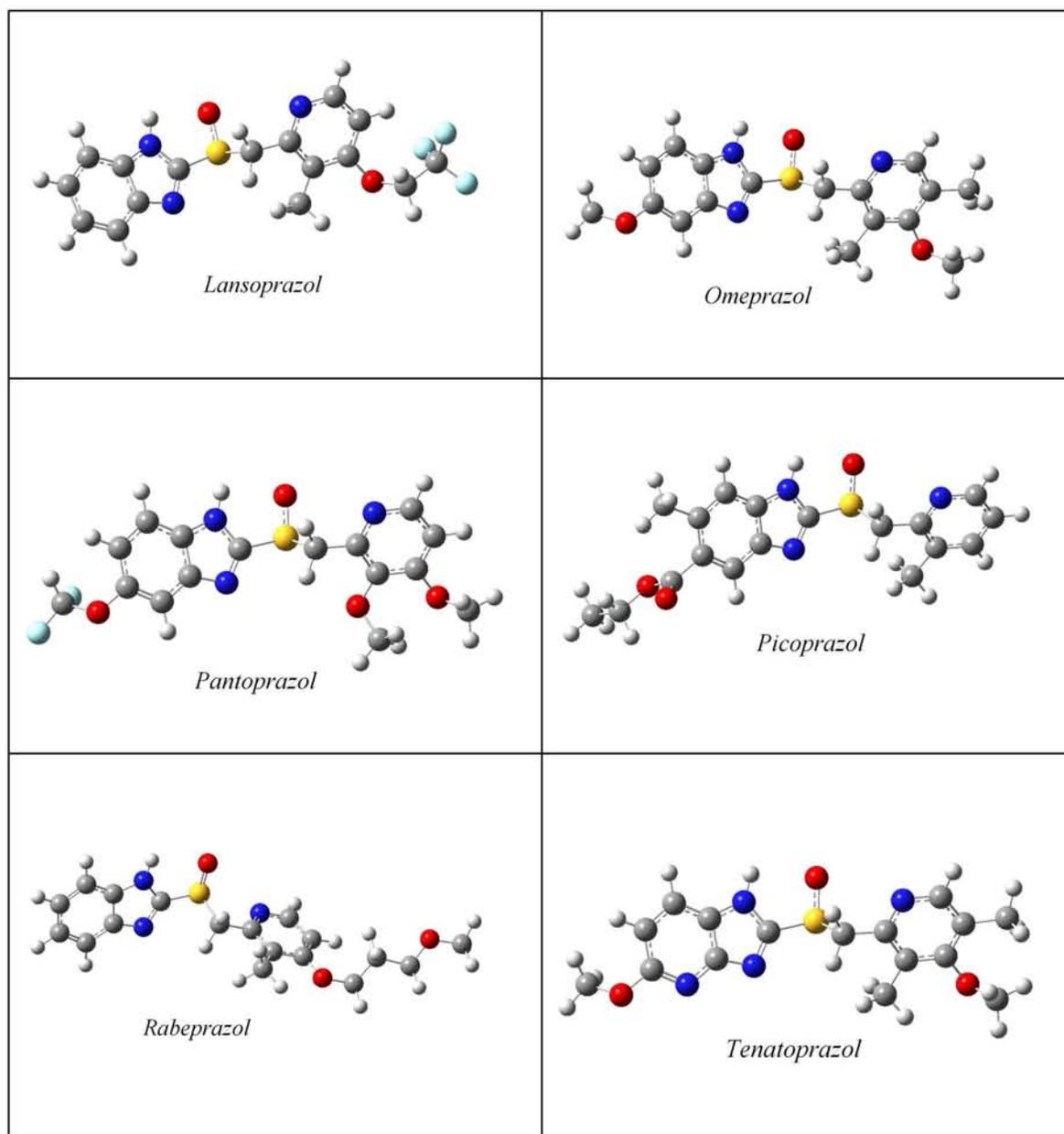


Figura 15. Moléculas de los prazoles estudiados.

En la **Figura 16** se presenta la molécula prototipo, así como la numeración de los átomos que la constituyen para el presente estudio.

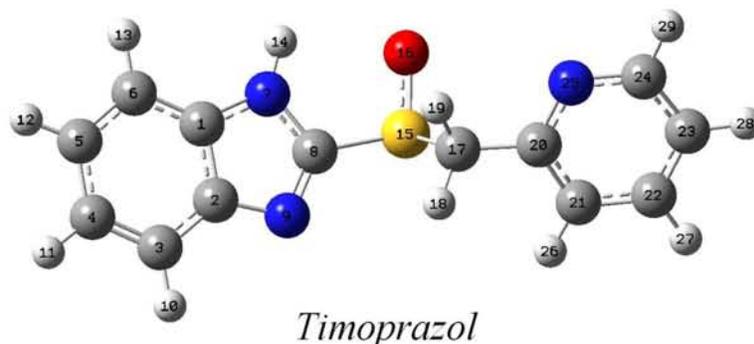
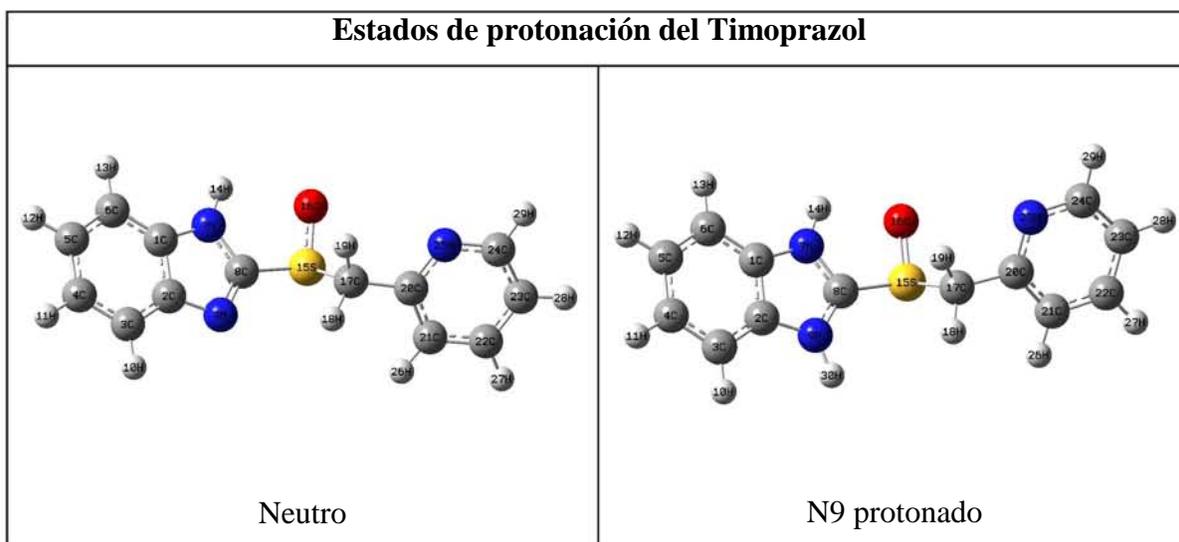
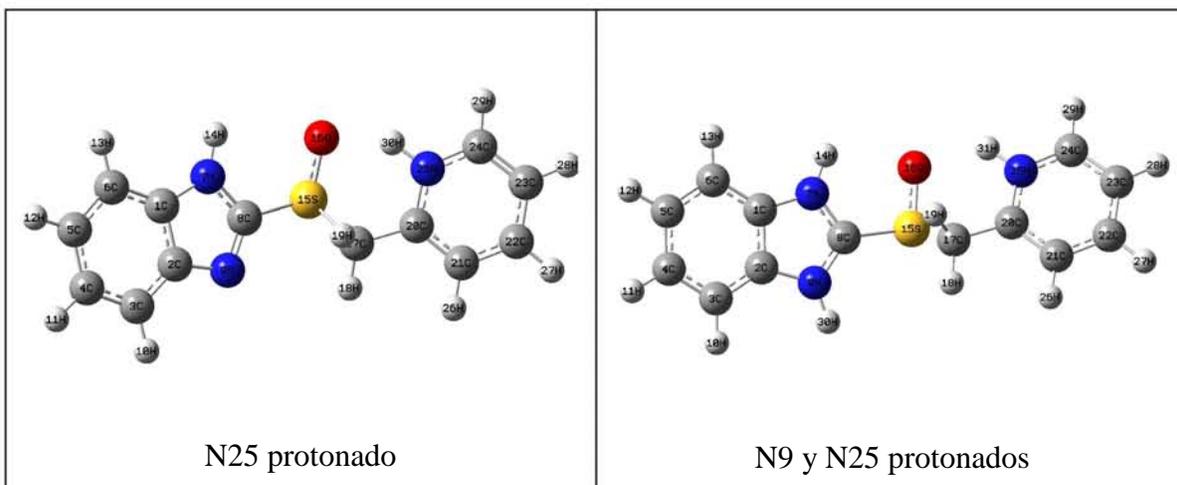


Figura 16. Molécula prototipo (Timoprazol) de la familia de los prazoles, con su respectiva numeración de átomos.

Los prazoles presentan tres estados de protonación y un estado neutro (**Figura 17**). El primer estado de protonación es cuando el N9 está protonado, el segundo cuando lo está el N25 y el tercero cuando ambos nitrógenos están protonados. El estado neutro indica que ni el N9 ni el N25 están protonados.

Figura 17. Estados de protonación del timoprazol y sus análogos en el presente estudio.





Continuación de la Figura 17. Estados de protonación del timoprazol y sus análogos en el presente estudio.

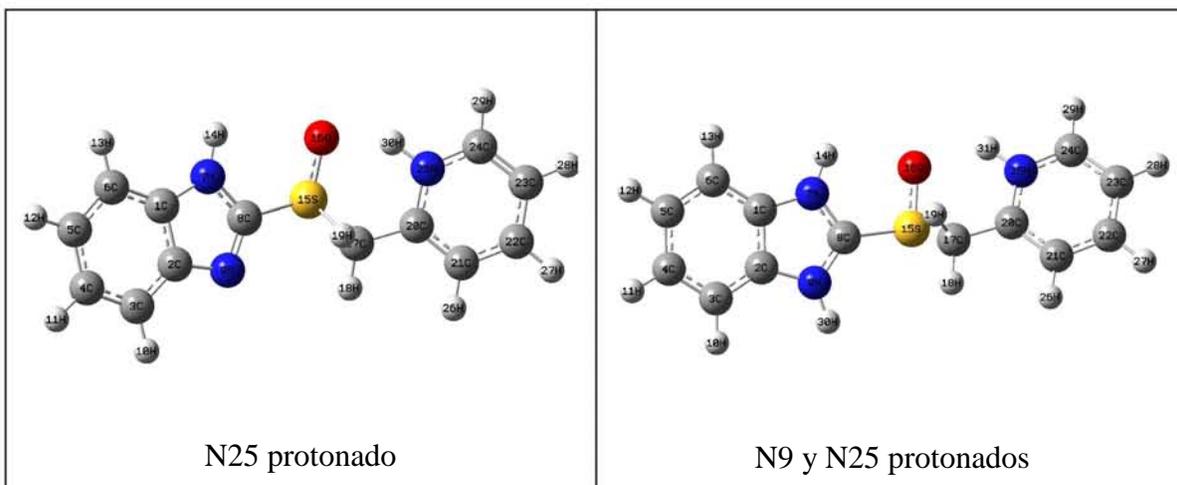
8. Resultados

Los resultados de esta tesis son el inicio de una investigación que busca relacionar las propiedades conformacionales y reactivas de los prazoles con la actividad farmacológica de los mismos. El timoprazol fue el primer inhibidor de la bomba de protones descubierto y tiene la estructura más sencilla. Se eligió al timoprazol como modelo de estudio para el análisis conformacional en todos los estados de protonación posibles y para el estudio de la reacción de ciclación. Los estados de protonación se estudiaron porque la conversión del timoprazol al ácido tiofílico catiónico reactivo o a la sulfenamida correspondiente depende principalmente de una segunda protonación del anillo de bencimidazol que incrementa la electrofilia del C-8. La ciclación es resultado de la reacción del C-8 con la fracción no protonada del anillo de piridina para formar el derivado reactivo, como se observa en la **Figura 11** de la página 20.³⁴

A continuación se describen los resultados de estos estudios.

8.1 Análisis conformacional

La **Tabla 5** muestra las estructuras optimizadas, las diferencias de energía y el ángulo diedro (C8-S15-C17-C20) de los conformeros en cada estado de protonación del timoprazol. Cada una de las estructuras presentadas corresponden a mínimos locales o



Continuación de la Figura 17. Estados de protonación del timoprazol y sus análogos en el presente estudio.

8. Resultados

Los resultados de esta tesis son el inicio de una investigación que busca relacionar las propiedades conformacionales y reactivas de los prazoles con la actividad farmacológica de los mismos. El timoprazol fue el primer inhibidor de la bomba de protones descubierto y tiene la estructura más sencilla. Se eligió al timoprazol como modelo de estudio para el análisis conformacional en todos los estados de protonación posibles y para el estudio de la reacción de ciclación. Los estados de protonación se estudiaron porque la conversión del timoprazol al ácido tiofílico catiónico reactivo o a la sulfenamida correspondiente depende principalmente de una segunda protonación del anillo de bencimidazol que incrementa la electrofilia del C-8. La ciclación es resultado de la reacción del C-8 con la fracción no protonada del anillo de piridina para formar el derivado reactivo, como se observa en la **Figura 11** de la página 20.³⁴

A continuación se describen los resultados de estos estudios.

8.1 Análisis conformacional

La **Tabla 5** muestra las estructuras optimizadas, las diferencias de energía y el ángulo diedro (C8-S15-C17-C20) de los conformeros en cada estado de protonación del timoprazol. Cada una de las estructuras presentadas corresponden a mínimos locales o

globales. La **Figura 18** muestra los tres conformeros estables posibles (modelo) para el timoprazol, que tomando en cuenta la relación entre los dos anillos se pueden denominar, –synclinal (*-sc*), antiperiplanar (*ap*) y +synclinal (*+sc*). Hay que considerar que en cada una de las conformaciones que se presentan en la **Figura 18** no se está tomando en cuenta el giro que puede presentar cada uno de los anillos, pero las estructuras optimizadas que resultan de los cálculos, que se presentan en la **Tabla 5**, si lo hacen y se puede observar que cada estructura presenta un ángulo diedro diferente para los anillos.

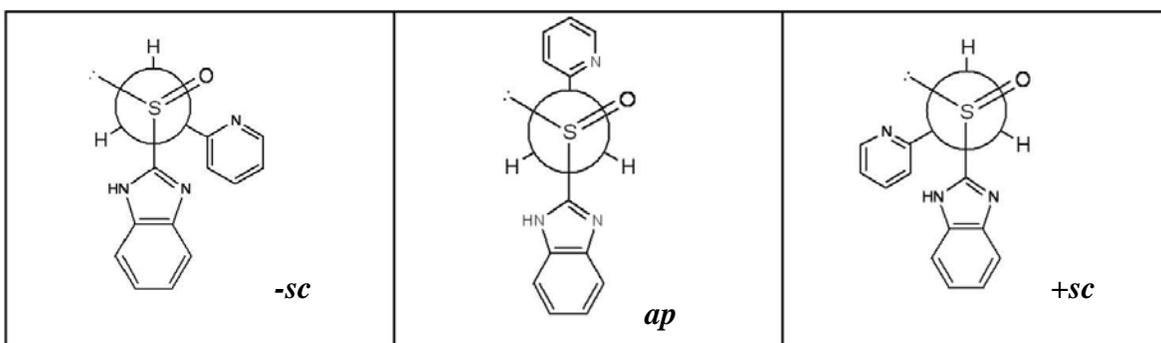
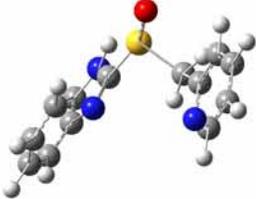
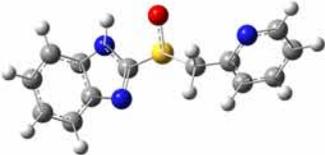
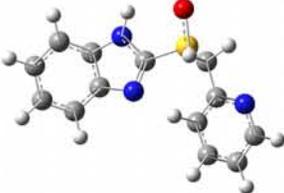
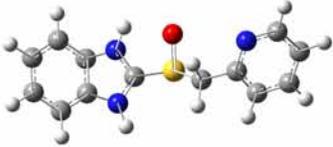
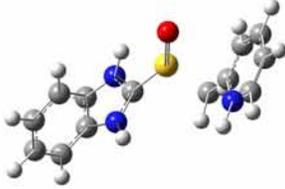


Figura 18. Posibles rotámeros del timoprazol (C8-S15-C17-C20).

En las estructuras sin protonar se observa que todos los conformeros tienen una energía similar. Siendo el más estable el *-sc* que tiene el ángulo diedro de 295.9° , le sigue el *+sc* de 83.3° con 0.91 kcal/mol y después el *ap* de 172.7° que es 1.17 kcal/mol menos estable. Se puede notar que el anillo de piridina está orientado hacia el anillo de benzimidazol en el rotámero *-sc* mientras que en el *+sc* apunta en sentido contrario.

Tabla 5. Conforméromos del Timoprazol

Conformaciones del timoprazol con datos de energía total y ángulos diedros		
Energía (E [=] Kcal/mol) Angulo diedro ([=]°)		
<i>-sc</i>	<i>ap</i>	<i>+sc</i>
Sin protonar		
 E = 0.00 = 295.9	 E = 1.17 = 172.7	 E = 0.91 = 83.3
HN9		
 E = 8.18 = 298.3	 E = 13.48 = 189.6	 E = 0.00 = 87.1
HN25		
 E = 0.00 = 271.5	 E = 4.27 = 196.0	 E = 10.74 = 100.2
HN9 y 25		
 E = 7.93 = 265.6	 E = 0.00 = 192.6 <i>ap</i>	

Cuando se protona el átomo N9 la diferencia en energía aumenta entre los conformeros. El más estable es el *+sc* de 87.1°, le sigue en energía el conformero *-sc* con 298.3° que es 8.18 kcal/mol menos estable y finalmente el rotámero *ap* de 189.6° con 13.47 kcal/mol de diferencia. Se puede observar que los ángulos diedros aumentaron con la protonación del átomo N9. En este estado de protonación tanto en el *-sc* como en el *+sc* el anillo de piridina está orientada hacia el anillo de bencimidazol, en el *+sc* existe la posibilidad de formar un puente de hidrógeno con un fragmento N9-H del bencimidazol.

En la **Figura 19** se muestran las gráficas moleculares para los tres conformeros en este estado de protonación. En esta figura se puede encontrar evidencia para una interacción entre el C8 del bencimidazol y el N25 de la piridina en el rotámero *-sc*. Existe también, en este conformero, una interacción tipo puente de hidrógeno entre el O16 y el N7-H del bencimidazol. Por último, en el rotámero *+sc* se observa un puente de hidrógeno entre el N25 de la piridina y el N9-H con el que se forma un anillo de 7 miembros. Es interesante observar que el *-sc* que da origen a la especie activa en el mecanismo no es el mínimo global, sino el conformero *+sc*, es posible que el puente de hidrógeno N-H-N en este rotámero le provea de una estabilidad adicional.

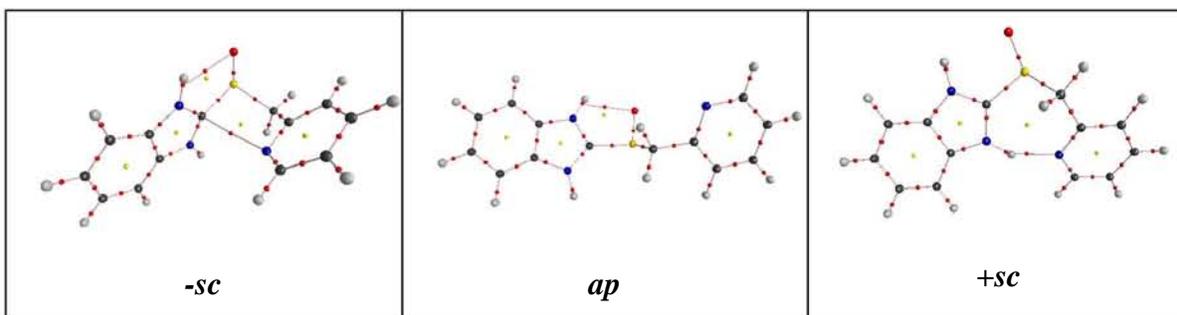


Figura 19. Gráficas moleculares de los conformeros de timoprazol protonados en N9.

Cuando se protona solamente el átomo N25, las diferencias de energías entre los conformeros también aumentan, siendo el más estable el *-sc* de 271.5°, seguido por el *ap* de 195.9° que es 4.27 kcal/mol menos estable y finalmente el *+sc* de 100.2° con 10.74 kcal/mol. En este caso también aumenta el ángulo diedro, excepto para el *-sc*. En los dos primeros rotámeros es posible esperar la formación de puentes de hidrógeno con el protón del N25. En la **Figura 20** se muestran las gráficas moleculares de los conformeros

cuando se protona el N25. Se observan puentes de hidrógenos en los conformeros *-sc* y *ap* además en el *+sc* se observa un puente de hidrógeno no convencional N-H-C.⁵⁵ En el caso de *-sc* el puente de hidrógeno tipo N-H-N provee una estabilidad adicional.

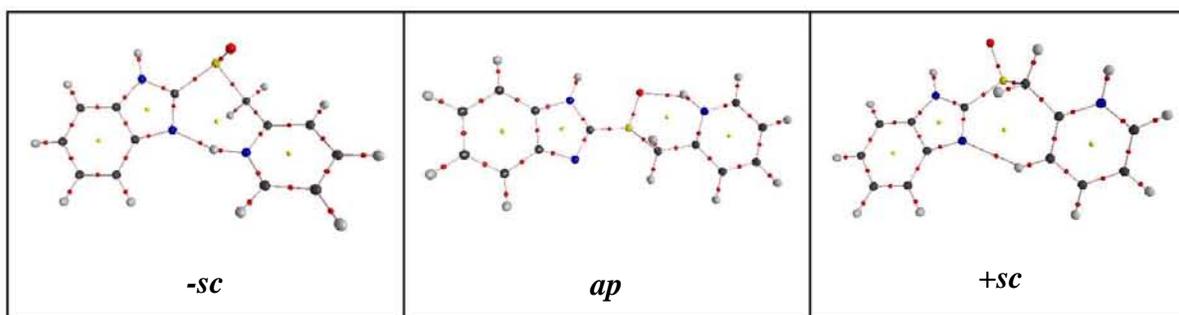


Figura 20. Gráficas moleculares de los conformeros de timoprazol protonados en N25.

Al protonarse tanto el átomo N9 como el átomo N25 se observa que el conformero más estable es el *ap* de 192.6° y que el *-sc* de 265.6° es menos estable por 7.93 kcal/mol. Cuando se optimizó el timoprazol doblemente protonado en conformación *+sc* se obtuvo como resultado el conformero *ap*, por lo que el conformero *+sc* no es un mínimo cuando se presenta la doble protonación.

En los primeros tres estados de protonación el conformero más estable es un conformero *gauche* (*-sc* o *+sc*), es decir, los dos anillos están alrededor de 60° , mientras que el último es un conformero *anti* (*ap*). El hecho de que el conformero *gauche* sea más estable que el *anti* se conoce como efecto *gauche*. El efecto *gauche* se ha estudiado ampliamente y se ha atribuido a efectos hiperconjugativos.⁵⁶ El sistema más sencillo que presenta efecto *gauche* es el 1,2-difluoroetano, que se presenta en la **Figura 21**, y cuyo conformero más estable es el *gauche* por efecto hiperconjugativo entre un átomo de flúor y un átomo de hidrógeno antiperiplanares. Las evidencias del efecto hiperconjugativo son:

- la disminución de la distancia C-C en el conformero *gauche* respecto al *anti*
- el aumento de las distancias C-F y C-H involucradas en el efecto
- aumento de la carga del átomo de flúor y disminución en la del hidrógeno.

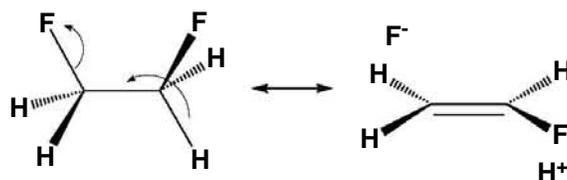


Figura 21. Efecto gauche en el 1,2-difluoroetano.

En la **Tabla 6** se presentan las distancias S15-C17 de todos los rotámeros. Se observa que la distancia más corta no coincide con el conformero más estable, por lo que posiblemente, el efecto hiperconjugativo no sea el origen de la estabilidad.

Tabla 6. Estabilidad y distancias S15-C17 del timoprazol en sus distintas conformaciones y estados de protonación

<i>Conformero</i>	<i>sin protonar</i>	<i>HN9</i>	<i>HN25</i>	<i>HN9y25</i>
<i>-sc</i>	<i>1.88015</i>	1.87121	<i>1.90341</i>	1.93889
<i>ap</i>	1.87297	1.88048	1.88251	1.88811
<i>+sc</i>	1.88188	<i>1.88635</i>	1.93956	

En itálicas se muestra el conformero más estable, en negritas la distancia más corta.

Para buscar el origen de la preferencia conformacional exploramos otras posibilidades. En las **Tablas 7 y 8** se presentan las cargas y las diferencias de energía de tres fragmentos del timoprazol protonado en N9: el anillo de bencimidazol, el anillo de piridina y la cadena puente.

En la **Tabla 7** se observa que el anillo de bencimidazol pierde carga en *-sc* y *ap* con respecto a *+sc* en 0.11 y 0.9 e⁻, respectivamente. Este cambio se refleja en una desestabilización del anillo en alrededor de 52 kcal/mol. En el caso de la cadena se observa una ganancia de electrones de 0.02 e⁻ cuando se rota de *+sc* a *-sc* y *ap*. Esto último se relaciona una estabilidad de la cadena de alrededor de 10 kcal/mol. Por último el anillo de piridina tiene una pérdida de 0.06 y 0.04 e⁻ cuando se pasa de *+sc* a *-sc* y *ap*, respectivamente. La piridina en *-sc* tiene una estabilización de 35 kcal/mol mientras que este fragmento solo se estabiliza 30 kcal/mol en el rotamero *ap*. El origen de la diferencia de energía entre el conformero más estable *+sc* y los *-sc* y *ap* es la desestabilización del anillo de bencimidazol por pérdida de electrones. El conformero *ap* es menos estable que el *-sc* porque el anillo de piridina tuvo una estabilización 5 kcal/mol menor.

Tabla 7. Suma de cargas de grupos de los tres fragmentos del timoprazol.

Átomos	<i>-sc</i>	<i>ap</i>	<i>+sc</i>
Bencimidazol	0.1870	0.1640	0.0729
Cadena	0.2063	0.2078	0.2289
Piridina	0.6090	0.6277	0.6654
suma	1.0023	0.9994	0.9672

Tabla 8. Diferencia de energía de los tres fragmentos del timoprazol.

Átomos	-sc	ap	+sc
Benzimidazol	52.26	52.91	0.0
Cadena	-10.83	-10.97	0.0
Piridina	-35.21	-30.00	0.0

Para conocer el origen del comportamiento energético de cada fragmento en cada rotámero, se calculó la energía atómica en el caso de la protonación del átomo N9 que se presume como intermediario en el mecanismo que da origen al fármaco. En la **Figura 22** se presentan las diferencias entre las energías atómicas del conformero *+sc* (el más estable) con los rotámeros *-sc* y *ap*.

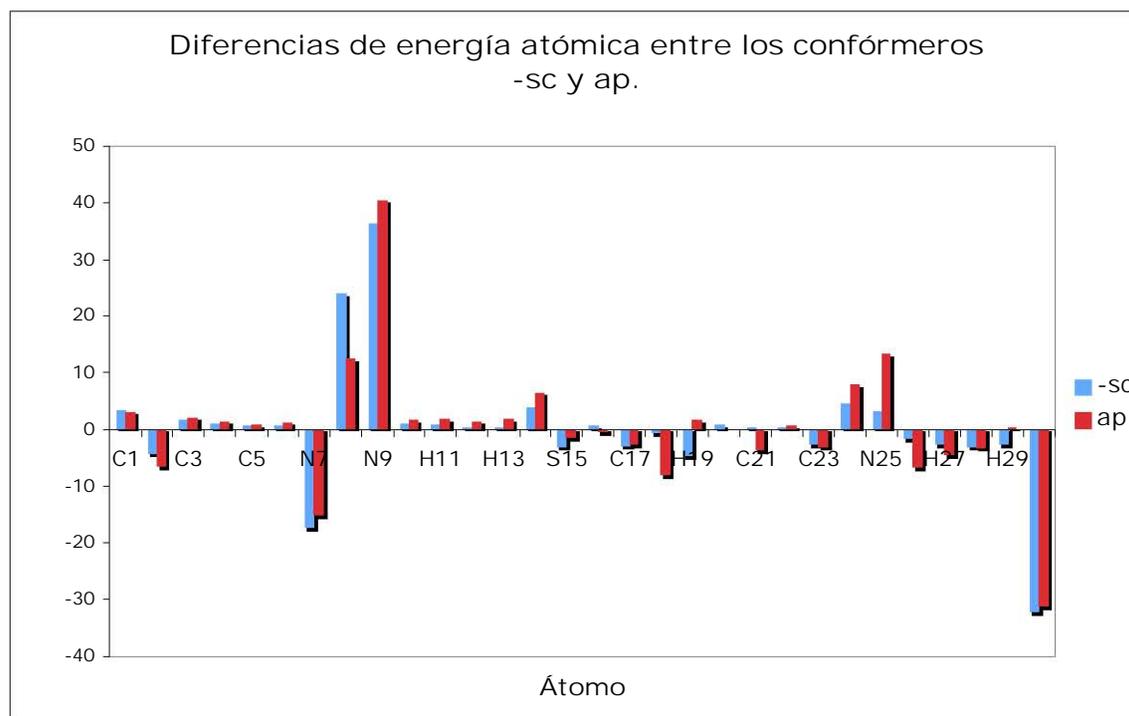


Figura 22. Diferencias de energía atómica entre los conformeros *-sc* y *ap*, considerando los valores de *+sc* como referencia. * Se omitió la enumeración de los átomos pares para evitar conglomeración de datos en el eje de las ordenadas.

En la **Figura 22** se observa que los átomos C8 y N9 son los que contribuyen principalmente a la desestabilización del anillo de benzimidazol en los conformeros *-sc* y *ap*. El C8 se desestabiliza en 23.9 kcal/mol en *-sc* y en 12.5 kcal/mol en *ap*. Mientras que el N9 se desestabiliza en 36.4 en *-sc* y 40.4 en *ap*. En la región del anillo de piridina se

observa que los átomos C24 y N25 desestabilizan al anillo. El C24 se desestabiliza 4.67 y 3.21 kcal/mol para los conformeros *-sc* y *ap*, respectivamente. Por su parte el N25 pierde 7.80 kcal/mol en *-sc* y 13.31 en *ap*. Para ambos conformeros existe una contribución estabilizante del átomo H30 de 31 kcal/mol. El cambio en N25 es el origen de que el conformero *ap* sea el menos estable. La preferencia conformacional del timoprazol está dominada por el comportamiento de los átomos C8, N9, C24, N25 y H30.

También se calcularon los estados de transición entre las conformaciones estables para construir la superficie de energía que describe la rotación alrededor del enlace S15-C17, en todos los estados de protonación. En la **Figura 23** se muestra este perfil de energía y en la **Figura 24** se muestran los rotámeros correspondientes a cada máximo y mínimo de la superficie, se muestran sólo los rotámeros sin protonar, pero son aplicables a todos los estados de protonación.

En el primer estado de protonación se observan tres barreras (la barrera se indica con el símbolo \rightarrow): *-sc* \rightarrow *ap* de 3.35 kcal/mol, *ap* \rightarrow *+sc* de 1.96 kcal/mol y *+sc* \rightarrow *-sc* de 4.84 kcal/mol. Como se observa el sistema se encontrará preferentemente en el conformero *-sc* ya que además de ser el más estable, las barreras alrededor de él son las más grandes.

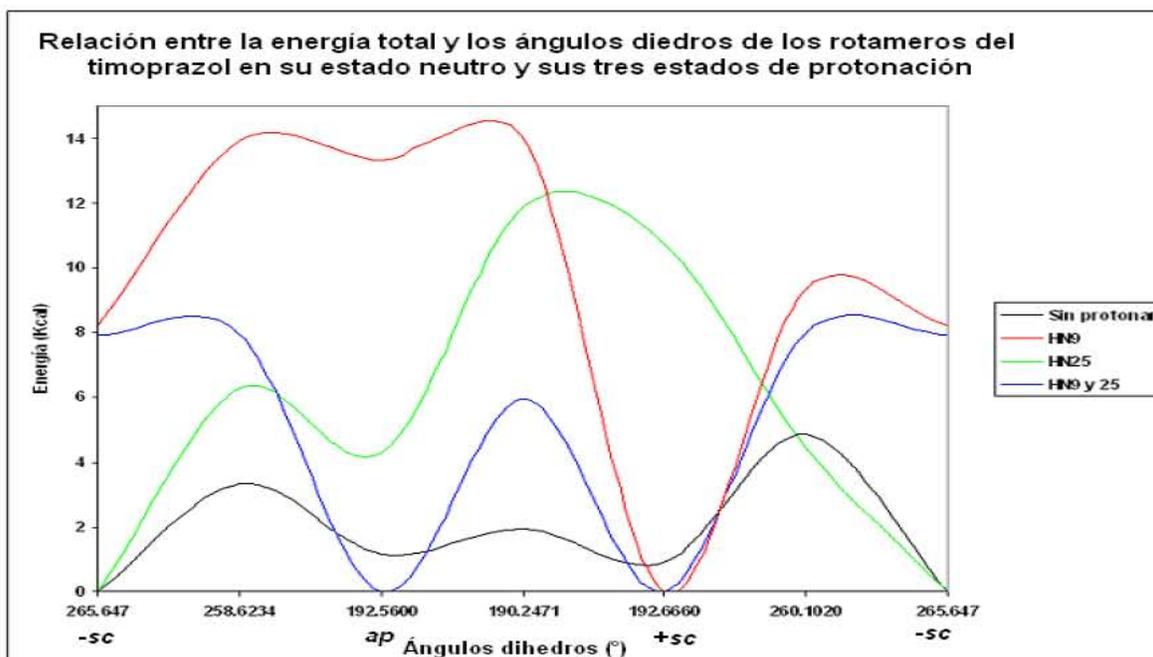


Figura 23. Perfil de energía del timoprazol en sus tres conformaciones y estados de transición entre cada una de ellas.

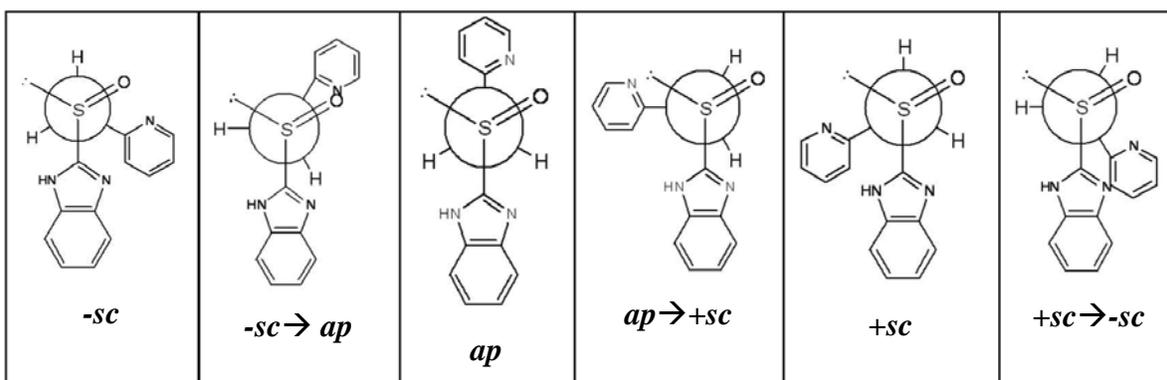


Figura 24. Rotámeros del timoprazol con sus respectivos estados de transición.

En el caso del segundo estado de protonación (HN9) se observa que el sistema preferirá el conformero $+sc$, además de por su estabilidad porque las barreras alrededor de éste son de 13.9 kcal/mol para $ap \rightarrow +sc$ y de 9.33 kcal/mol para $+sc \rightarrow -sc$.

En el tercer estado de protonación (HN25) se observa que, como en el primer caso, el conformero preferido es el $-sc$. La barrera $-sc \rightarrow ap$ es de 6.27 kcal/mol. La barrera $+sc \rightarrow -sc$ no ha sido posible encontrarla hasta el momento.

En el último estado de protonación (HN9, HN25) es posible observar que el ap tiene alrededor barreras de 7.95 kcal/mol, lo que aísla al sistema en este conformero.

8.2 Estudio del mecanismo de formación del fármaco.

A continuación se estudia el mecanismo de la formación del fármaco derivado del timoprazol.

Como se describió en la sección anterior, cuando se produce la protonación en N9 el sistema se encuentra preferentemente en el conformero $+sc$, así que a partir de este conformero se debe explicar la formación del compuesto espiro que precede a la formación de la especie activa. La molécula espiro es producto del ataque del N25 al C8 en la conformación $-sc$, como se observa en la reacción de la **Figura 25**.

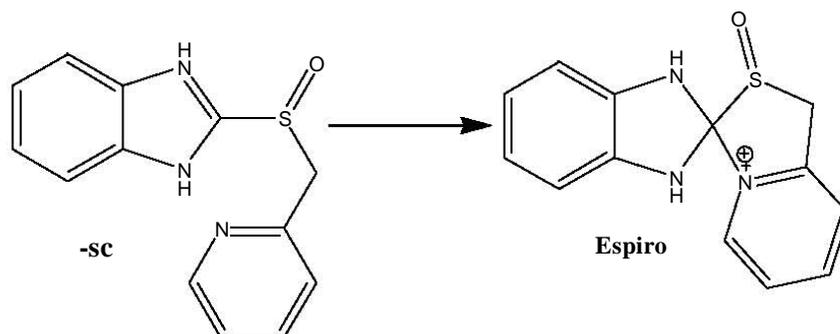


Figura 25. Formación del compuesto espiro a partir del rotámero *-sc*.

Por tanto el primer paso del mecanismo es la rotación de la molécula de la conformación *+sc* a la *-sc* por una barrera de 9.3 kcal/mol. Posteriormente se presenta el ataque ya mencionado para formar el compuesto espiro pasando por una barrera de 19.5 kcal/mol. La estructura espiro es 17.6 kcal/mol menos estable que el conformero *+sc* inicial. Esto se puede observar en la **Figura 26**.

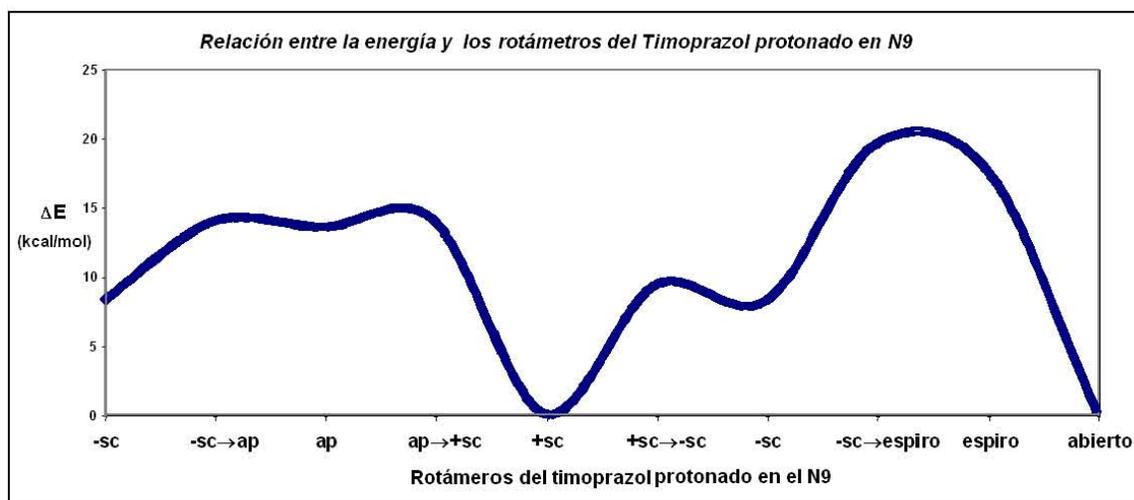


Figura 26. Gráfica de los valores energéticos del timoprazol protonado en el nitrógeno 9 en sus distintos conformeros.

En el trazo del laplaciano de la densidad del timoprazol se observan regiones de acumulación o deficiencia de carga como se muestra en la **Figura 27**.

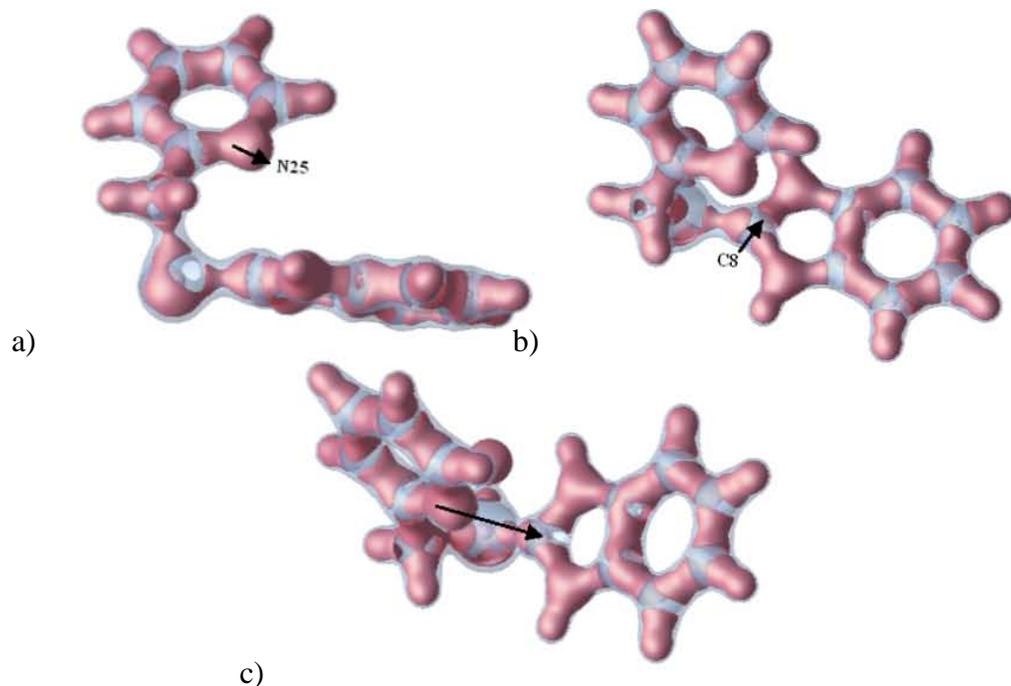


Figura 27. Laplaciano de la densidad electrónica del timoprazol protonado en el N9. La isosuperficie $\nabla^2 = 0$ es de color azul. La isosuperficie $\nabla^2 = -2$ es de color rosa. a) La acumulación de densidad electrónica en el N25 se aprecia como una esfera de color rosa. b) El C8 está representado mediante un hueco deficiente de densidad electrónica. c) El N25 está orientado hacia el C8 para realizar el ataque nucleofílico.

En la **Figura 27** se puede ver que existe una acumulación de carga en el N25 que esta orientada hacia una deficiencia de densidad electrónica en el C8, lo que explica la factibilidad del ataque para formar el compuesto espiro.

A partir de la estructura espiro se pueden formar dos posibles estructuras para la formación de la especie activa, una estructura abierta y otra cíclica, como se muestra en la **Figura 28**.

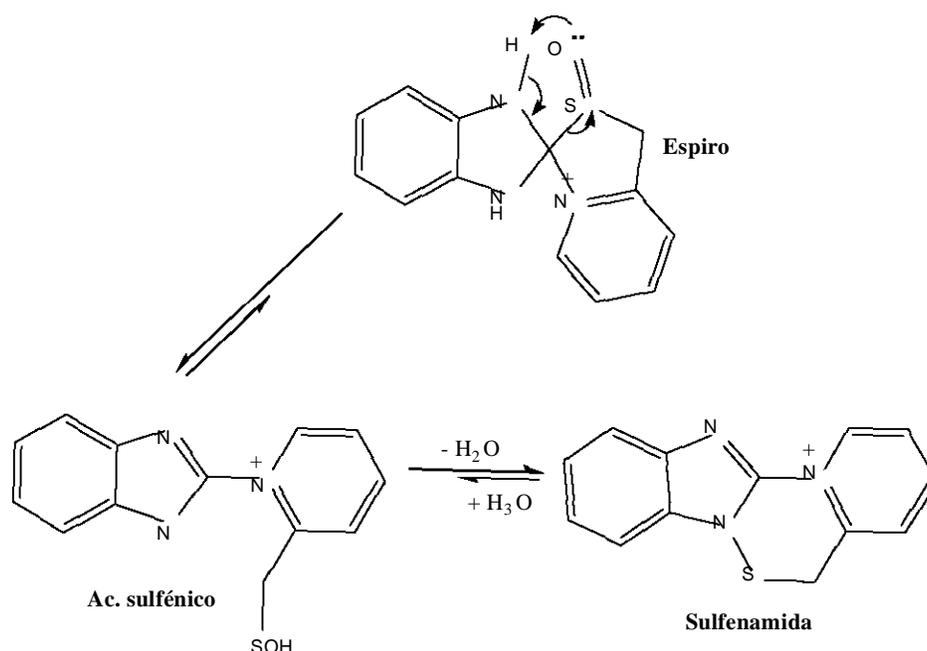


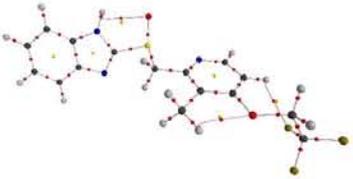
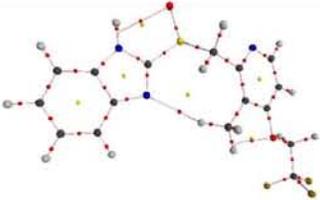
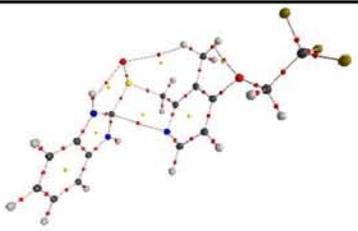
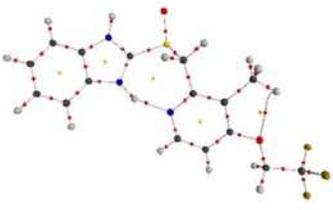
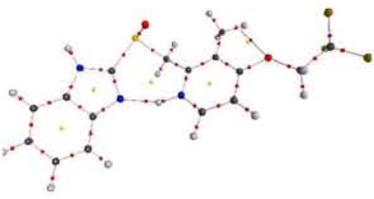
Figura 28. El compuesto espiro puede originar dos estructuras tiofílicas, una tricíclica y otra bicíclica.

Se optimizaron ambas estructuras y se obtuvo su energía molecular. Se encontró que la forma abierta es 17.49 kcal/mol más estable que la cíclica. Por lo que se concluye que la forma cíclica no es factible como estructura del fármaco. Hasta el momento no se ha podido calcular la barrera energética entre el compuesto espiro y el ácido sulfénico activo.

8.3 Análisis conformacional de los análogos del Timoprazol.

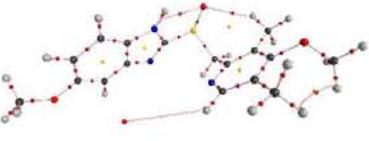
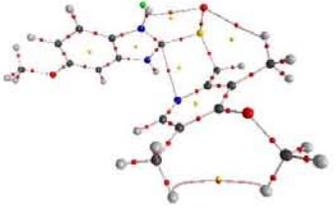
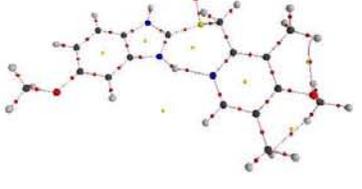
La **Tabla 9** muestra las características conformacionales del lansoprazol. Los conformeros sin protonar presentan energías similares. El más estable es el $-sc$ que tiene un ángulo diedro de 287.8° , seguido por el $+sc$ del ángulo 121.7° con 1.30 kcal/mol y finalmente el ap que tiene el ángulo de 172.1° menos estable por 1.54 kcal/mol. Cuando se protona el N9 es más notoria la diferencia entre las energía de los conformeros, siendo el más estable el $+sc$ que presenta el ángulo de 88.2° , seguido por el $-sc$ de 300.2° con 8.32 kcal/mol y finalmente por el ap de 174.1° menos estable por 8.99 kcal/mol. Al protonarse el N25 el conformero más estable es el $-sc$ de 270.6° , seguido del ap de 192.1° menos estable por 3.15 kcal/mol y por último, el ap de 164.1° con 7.67 kcal/mol. Al protonarse ambos, N9 y N25, el único conformero es el ap de 190.4° .

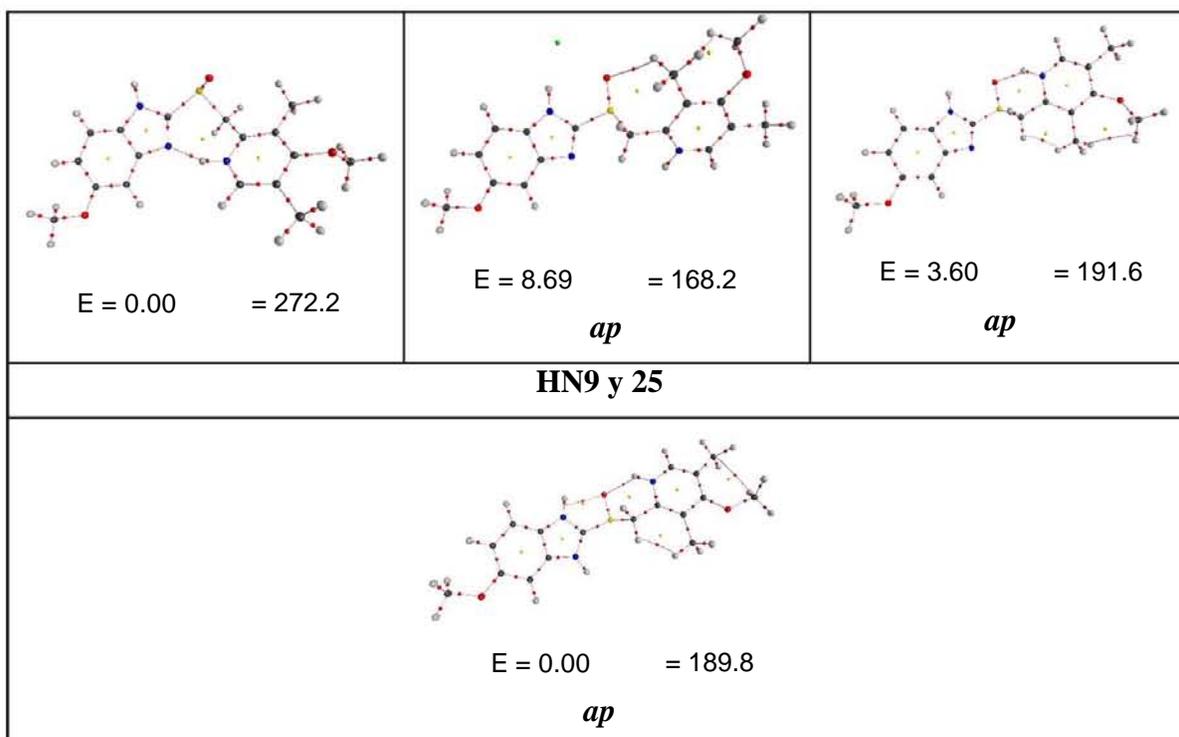
Tabla 9. Análisis conformacional del lansoprazol.

Conformaciones del lansoprazol con datos de energía total y ángulos diedros		
Energía (E [=] Kcal/mol) Angulo diedro ([=]°)		
-sc	ap	+sc
Sin protonar		
 <p>E = 0.00 = 287.8</p>	 <p>E = 1.54 = 172.1</p>	 <p>E = 1.30 = 121.7</p>
HN9		
 <p>E = 8.32 = 300.2</p>	 <p>E = 8.99 = 174.1</p>	 <p>E = 0.00 = 88.2</p>
HN25		
 <p>E = 0.00 = 270.6</p>	 <p>E = 7.67 = 164.1</p> <p style="text-align: center;"><i>ap</i></p>	 <p>E = 3.15 = 192.1</p> <p style="text-align: center;"><i>ap</i></p>
HN9 y 25		
 <p>E = 0.00 = 190.4</p> <p style="text-align: center;"><i>ap</i></p>		

La **Tabla 10** muestra las características conformacionales del omeprazol. Los conformeros sin protonar presentan energías similares. El más estable es el *-sc* que tiene un ángulo de 289.0°, seguido por el *ap* de 172.8°, con 1.09 kcal/mol y finalmente el *+sc* que tiene el ángulo de 124.2°, menos estable por 1.17 kcal/mol. Cuando se protona el N9 es más notoria la diferencia entre las energía de los conformeros, siendo el más estable el *+sc* que presenta el ángulo de 88.1°, seguido por el *-sc* de 302.1° con 8.06 kcal/mol y finalmente el *ap* de 174.1° con 9.76 kcal/mol. Al protonarse el N25 el conformero más estable es el *-sc* de 272.2°, seguido del *ap* de 191.6°, con 3.60 kcal/mol y por último, el *ap* de 168.2° menos estable por 8.69 kcal/mol. Al protonarse los N9 y N25, el único conformero es el *ap* de 189.8°.

Tabla 10. Análisis conformacional del omeprazol.

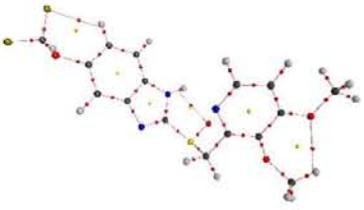
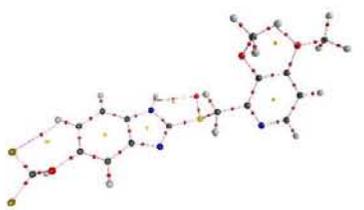
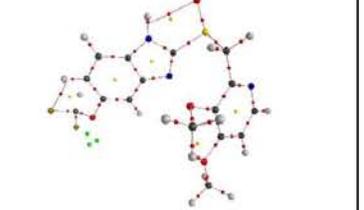
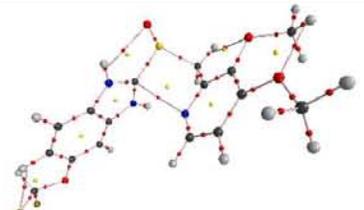
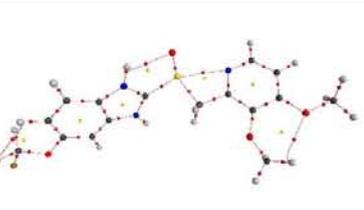
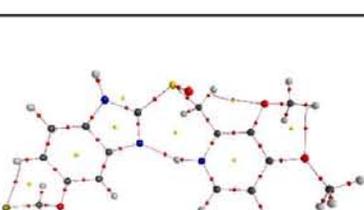
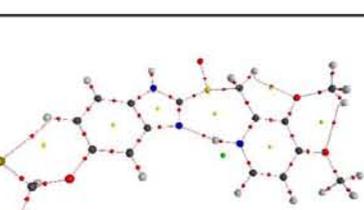
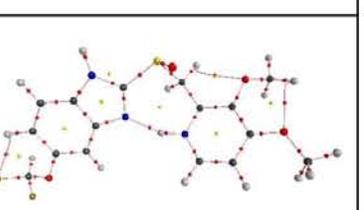
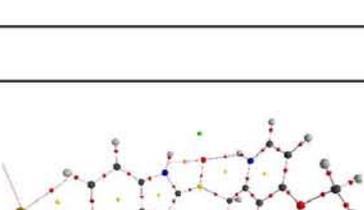
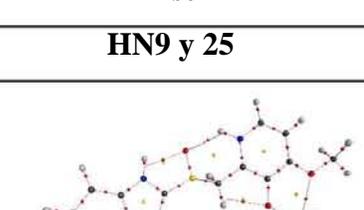
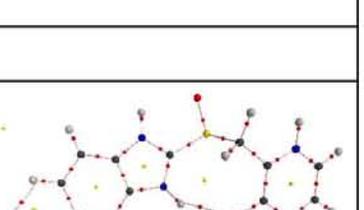
Conformaciones del omeprazol con datos de energía total y ángulos diedros		
Energía (E [=] Kcal/mol) Angulo diedro ([=]°)		
<i>-sc</i>	<i>ap</i>	<i>+sc</i>
Sin protonar		
 <p>E = 0.00 = 289.0</p>	 <p>E = 1.09 = 172.8</p>	 <p>E = 1.17 = 124.2</p>
HN9		
 <p>E = 8.06 = 302.1</p>	 <p>E = 9.76 = 174.1</p>	 <p>E = 0.00 = 88.1</p>
HN25		



Continuación de la Tabla 10. Análisis conformacional del omeprazol.

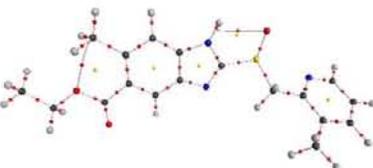
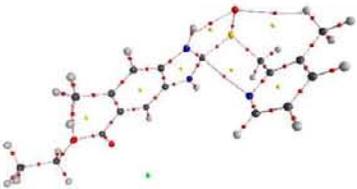
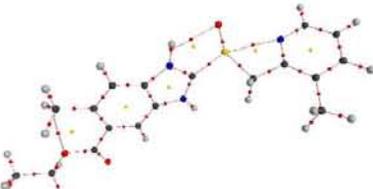
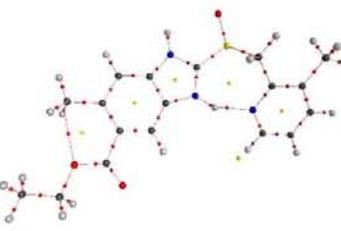
La **Tabla 11** muestra las características conformacionales del pantoprazol. Los conformeros sin protonar presentan energías similares. El más estable es el *-sc* que tiene un ángulo de 280.5°, seguido por el *ap* de 178.9°, con 0.12 kcal/mol y finalmente por el *+sc* de 67.1°, con 0.27 kcal/mol. Cuando se protona el N9, el conformero más estable es el *+sc* de 100.6°, seguido por el *-sc* de 297.8° menos estable por 3.01 kcal/mol y finalmente el *ap* de 175.3° con 5.08 kcal/mol. Al protonarse el N25 el conformero más estable es el *+sc* de 87.3°, seguido del *-sc* de 270.1°, con 1.47 kcal/mol y por último, el *+sc* de 55.4° menos estable por 11.34 kcal/mol. Al protonarse los N9 y N25, el conformero más estable el *ap* de 190.4°, seguido del *-sc* de 289.7° con 3.33 kcal/mol y finalmente el *+sc* de 115.5° menos estable por 5.31 kcal/mol.

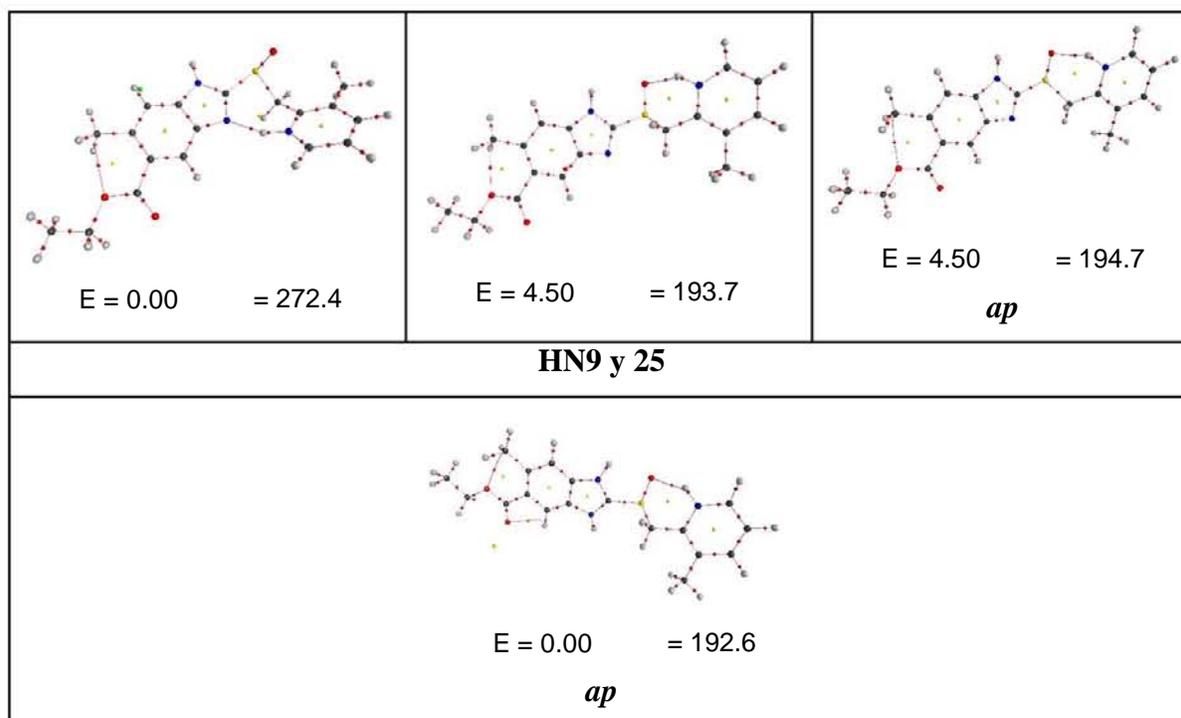
Tabla 11. Análisis conformacional del pantoprazol.

Conformaciones del pantoprazol con datos de energía total y ángulos diedros		
Energía (E [=] Kcal/mol) Angulo diedro ([=]°)		
<i>-sc</i>	<i>ap</i>	<i>+sc</i>
Sin protonar		
 E = 0.00 = 280.5	 E = 0.12 = 179.0	 E = 0.27 = 67.1
HN9		
 E = 3.01 = 297.8	 E = 5.08 = 175.3	 E = 0.00 = 100.6
HN25		
 E = 1.47 = 270.1	 E = 0.00 = 87.3 <i>+sc</i>	 E = 11.34 = 55.4 <i>+sc</i>
HN9 y 25		
 E = 3.33 = 289.7	 E = 0.00 = 190.4	 E = 5.31 = 115.5

La **Tabla 12** muestra las características conformacionales del picoprazol. Los conformeros sin protonar presentan energías similares. El más estable es el *-sc* que tiene un ángulo de 288.5°, seguido por el *ap* de 170.6°, con 1.36 kcal/mol y finalmente por el *+sc* de 104.2° menos estable por 1.4 kcal/mol. Cuando se protona el N9, el conformero más estable es el *+sc* de 87.8°, seguido por el *-sc* de 299.9° con 7.90 kcal/mol y finalmente el *ap* de 175.2° menos estable por 9.46 kcal/mol. Al protonarse el N25 el conformero más estable es el *-sc* de 272.4°, seguido por los conformeros *ap* de 193.7° y 194.7°, ambos con 4.50 kcal/mol. Al protonarse los N9 y N25, el único conformero es el *ap* de 192.7°.

Tabla 12. Análisis conformacional del picoprazol.

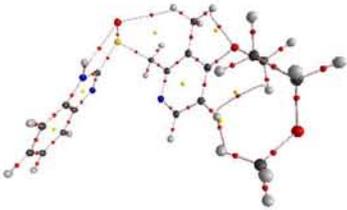
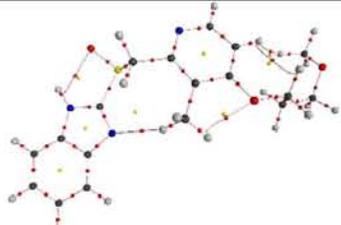
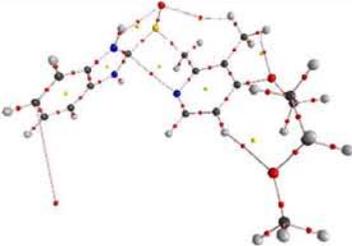
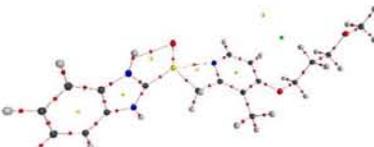
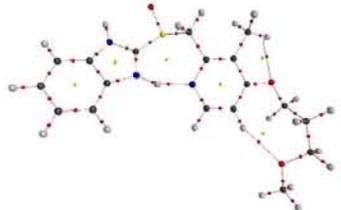
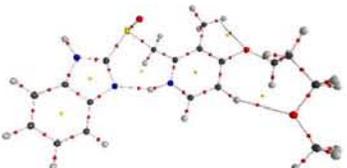
Conformaciones del picoprazol con datos de energía total y ángulos diedros		
Energía (E [=] Kcal/mol) Angulo diedro ([=]°)		
<i>-sc</i>	<i>ap</i>	<i>+sc</i>
Sin protonar		
 E = 0.00 = 288.5	 E = 1.36 = 170.6	 E = 1.39 = 104.2
HN9		
 E = 7.90 = 300.0	 E = 9.46 = 175.2	 E = 0.00 = 87.8
HN25		



Continuación de la Tabla 12. Análisis conformacional del picoprazol.

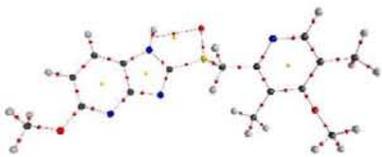
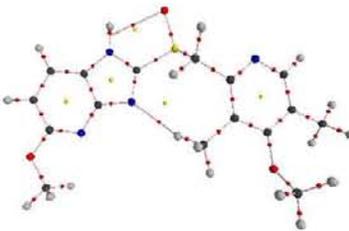
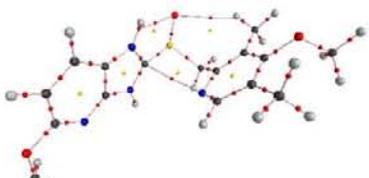
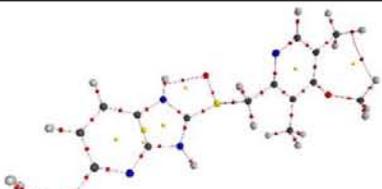
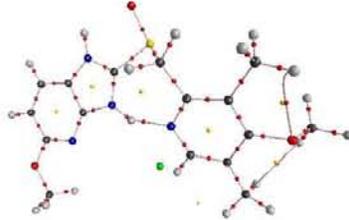
La **Tabla 13** muestra las características conformacionales del rabeprazol. En cuanto a los conformeros sin protonar, el más estable es el *-sc* que tiene un ángulo de 287.5°, seguido por el *ap* de 171.8° con 1.02 kcal/mol y finalmente el *+sc* de 122.6° menos estable por 1.20 kcal/mol menos estable. Cuando se protona el N9, el conformero más estable es el *+sc* de 86.8°, seguido por el *-sc* de 301.0° con 9.72 kcal/mol y finalmente el *ap* de 174.9° con 13.78 kcal/mol. Al protonarse el N25 el conformero más estable es el *-sc* de 270.8°, seguido del *ap* de 190.9° menos estable por 2.19 kcal/mol y por último el *ap* de 162.2° menos estable por 12.03 kcal/mol. Al protonarse los N9 y N25, el único conformero es el *ap* de 189.2°.

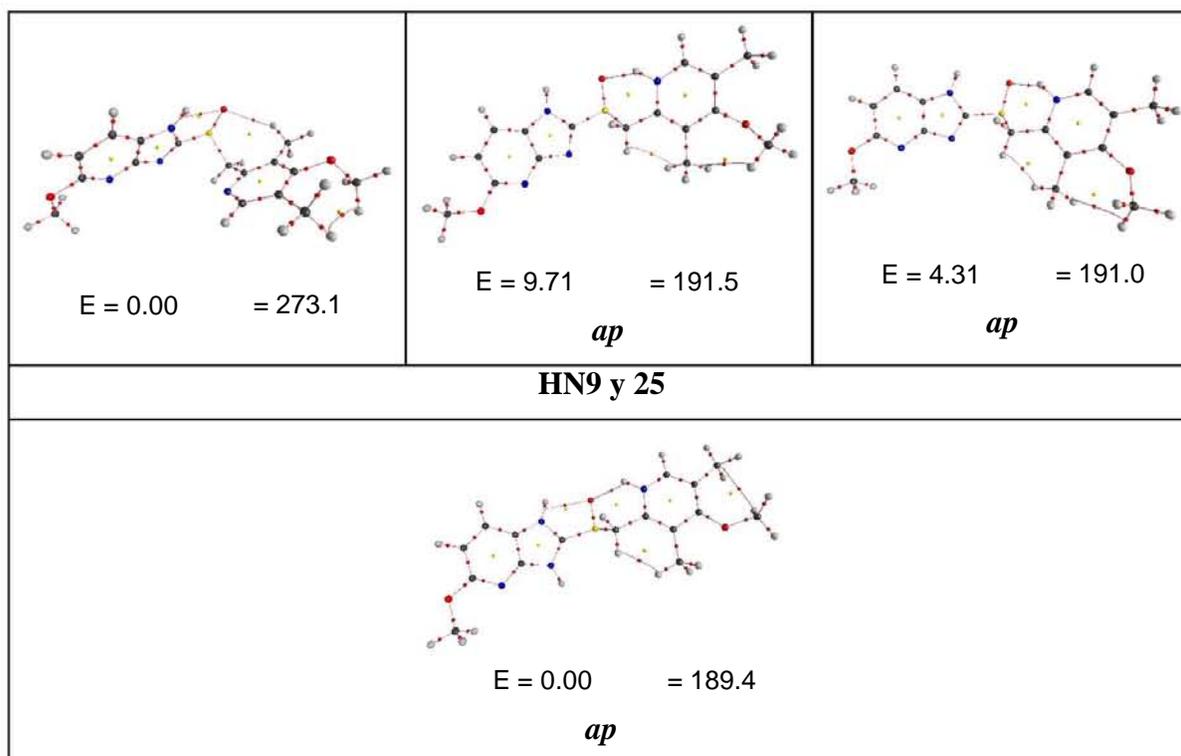
Tabla 13. Análisis conformacional del rabeprazol.

Conformaciones del rabeprazol con datos de energía total y ángulos diedros		
Energía (E [=] Kcal/mol) Angulo diedro ([=]°)		
<i>-sc</i>	<i>ap</i>	<i>+sc</i>
Sin protonar		
 <p>E = 0.00 = 287.5</p>	 <p>E = 1.02 = 171.8</p>	 <p>E = 1.20 = 122.6</p>
HN9		
 <p>E = 9.72 = 301.0</p>	 <p>E = 13.78 = 174.9</p>	 <p>E = 0.00 = 86.8</p>
HN25		
 <p>E = 0.00 = 270.8</p>	 <p>E = 2.19 = 190.9</p>	 <p>E = 12.03 = 162.2 <i>ap</i></p>
HN9 y 25		
 <p>E = 0.00 = 189.4 <i>ap</i></p>		

La **Tabla 14** muestra las características conformacionales del tenatoprazol. En cuanto a los conformeros sin protonar, el más estable es el **-sc** que tiene un ángulo de 288.9°, seguido por el **+sc** de 121.4° con 1.18 kcal/mol y finalmente el **ap** de 167.5° menos estable por 6.67 kcal/mol. Cuando se protona el N9, el conformero más estable es el **+sc** de 87°, seguido por el **-sc** de 301.5° con 7.72 kcal/mol y finalmente el **ap** de 189.9° con 17.84 kcal/mol. Al protonarse el N25 el conformero más estable es el **-sc** de 273.1°, seguido del **ap** de 190.9° con 4.31 kcal/mol y por último, el **ap** de 191.5° menos estable por 9.71 kcal/mol. Al protonarse los N9 y N25, el único conformero es el **ap** de 189.4°.

Tabla 14. Análisis conformacional del Tenatoprazol.

Conformaciones del tenatoprazol con datos de energía total y ángulos diedros		
Energía (E [=] Kcal/mol) Angulo diedro ([=]°)		
-sc	ap	+sc
Sin protonar		
 <p>E = 0.00 = 288.9</p>	 <p>E = 6.67 = 167.5</p>	 <p>E = 1.18 = 121.4</p>
HN9		
 <p>E = 7.72 = 301.5</p>	 <p>E = 17.84 = 190.0</p>	 <p>E = 0.00 = 87.0</p>
HN25		



Continuación de la Tabla 14. Análisis conformacional del tenatoprazol.

En la **Tabla 15** se resumen los conformeros más estables para cada estado de protonación de cada uno de los prazoles. Existen tendencias generales:

1. El conformero más estable de los prazoles sin protonar es el *-sc*.
2. Cuando el átomo N9 está protonado, el conformero más estable es el *+sc*.
3. Cuando el átomo N25 está protonado, el conformero más estable es el *-sc*, excepto para el pantoprazol.
4. Cuando los átomos N9 y N25 están protonados, el conformero más estable es el *ap*.

Tabla 15. Estabilidad conformacional de los prazoles en diferentes estados de protonación.

<i>Prazol</i>	<i>Sin protonar</i>			<i>HN9</i>			<i>HN25</i>			<i>HN9y25</i>		
	<i>-sc</i>	<i>+sc</i>	<i>ap</i>	<i>+sc</i>	<i>-sc</i>	<i>ap</i>	<i>-sc</i>	<i>ap₁</i>	<i>ap₂</i>	<i>ap</i>		
Lansoprazol	0.0	1.3	1.54	0.0	8.32	8.99	0.0	3.15	7.67	0.0		
Omeprazol	0.0	1.09	1.17	0.0	8.06	9.76	0.0	3.6	8.69	0.0		
Pantoprazol	0.0	0.12	0.27	0.0	3.01	5.08	0.0	1.47	11.34	0.0	3.33	5.31
Picoprazol	0.0	1.36	1.4	0.0	7.9	9.46	0.0	4.5		0.0		
Rabeprazol	0.0	1.02	1.2	0.0	9.72	13.8	0.0	2.19	12.0	0.0		
Tenatoprazol	0.0	1.18	6.67	0.0	7.72	17.8	0.0	4.31	9.71	0.0		
Timoprazol	0.0	0.91	1.17	0.0	8.18	13.48	0.0	4.27	10.74	0.0	7.93	

* Los datos de diferencias de energía corresponden a kcal/mol. Un valor de 0.0 kcal/mol indica que el confórmero es el más estable y las demás energías indican que tanto son más inestables los demás confórmeros con respecto al más estable, en cada estado de protonación.

Además en esta tabla se pueden observar las diferencias de energía con respecto al confórmero más estable. Si se analiza el estado de protonación HN9 se encuentra que el confórmero *-sc* es generalmente menos estable por más de 7 kcal/mol que el *+sc*, en excepción del pantoprazol, cuya diferencia es de sólo 3 kcal/mol. Este hecho puede ayudar a explicar la diferencia de actividad del pantoprazol.

Por los datos anteriores se puede concluir que el timoprazol resulta un excelente modelo conformacional de los prazoles y que los diferentes sustituyentes no afectan en gran medida la estabilidad conformacional.

9. Conclusiones

1. Se realizó el análisis conformacional del timoprazol en todos sus estados de protonación. Se encontraron las siguientes características:

- El conformero más estable del timoprazol sin protonar es el $-sc$
- Cuando el átomo N9 está protonado, el conformero más estable es el $+sc$
- Cuando el átomo N25 está protonado, el conformero más estable es el $-sc$
- Cuando los átomos N9 y N25 están protonados, el conformero más estable es el *ap*

2. Se buscó el origen de la estabilidad del conformero $+sc$ cuando se protonó a N9. La preferencia conformacional del timoprazol esta dominada por el comportamiento energético de los átomos C8, N9, C24, N25 y H30.

3. Se calcularon las barreras rotacionales entre todos los conformeros y en cada estado de protonación. Se encontró que la barrera entre el $+sc$ y $-sc$ cuando N9 esta protonado es de 9.3 kcal/mol.

4. Para que se llevé a cabo la conversión del profármaco al fármaco es necesario pasar por una barrera conformacional de 9.3 kcal/mol y de una barrera de reacción de 19.5 kcal/mol. El compuesto espiro resultante de este proceso es 17.6 kcal/mol menos estable que el reactivo inicial.

5. De las dos posibilidades de transformación que tiene el compuesto espiro, la más factible es la abierta que es 17.49 kcal/mol más estable que la cerrada.

6. El análisis de los conformeros del resto de los prazoles da resultados semejantes al estudio del timoprazol.

7. El pantoprazol presenta la diferencia de energía entre $+sc$ y $-sc$ más pequeña.

8. Con los resultados obtenidos hasta el momento no es posible hacer una correlación entre el comportamiento conformacional de los prazoles y su actividad biológica.

Para poder dar una explicación completa a la diferencia de actividad de todos los prazoles es necesario continuar este estudio con las siguientes actividades.

1. Calcular las barreras conformacionales para el resto los prazoles.
2. Estudiar la ciclación en el resto de los prazoles

3. Buscar las barreras faltantes en el estudio del timoprazol

Con las actividades anteriores se podría encontrar la influencia de los sustituyentes en la preferencia conformacional y en la actividad biológica. Si se quiere tener un modelo más realista se debe hacer una actividad más:

4. Utilizar un modelo de disolvente para medir el efecto de solvatación.

10. Bibliografía

- ¹ <http://www.bondisalud.com.ar/21.html>, accesado Junio 2007.
- ² Roberts, S.; McDonald, I. M. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6th ed.; Abraham, D. J. Ed.; John Wiley: New Jersey, 2003; Vol. 42003, pp 86–121.
- ³ <http://www.pgr.mpf.gov.br/pgr/saude/gastro/fisiologia.htm>, accesado Junio 2007.
- ⁴ Brunton, L. L. In Goodman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; Hardman, J. G., Limberd, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W., Goodman, A. G., Eds., 10th ed.; McGraw-Hill: New York, 2001; pp 1006–1019.
- ⁵ Wolff, M. M.; Soll, A. H. N. *Engl. J. Med.* 1988, 319, 1707.
- ⁶ Schull, G. E.; Lingrel, J. B. *J. Biol. Chem* 1986, 261, 16788.
- ⁷ Herling, A. W.; Weidmann, K. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th ed.; Wolff, M. E. Ed.; John Wiley: New Jersey, 1996; Vol. 2, pp 122–134.
- ⁸ <http://faculty.swosu.edu/scott.long/phcl/h2ahpud.htm> accesado Junio 2007.
- ⁹ www.medicinenet.com/peptic_ulcer/article.htm, accesado Junio 2007.
- ¹⁰ Nelson, W. L. In Foye's Principles of Medicinal Chemistry; Williams, D. A., Lemke, T. L., Eds., 5th ed.; Lippincott Williams Wilkins: Baltimore, 2005; pp 807–817.
- ¹¹ Kromer, W.; Positus, S.; Kruger, U. In Pharmaceuticals; McGurie, J. L., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vol. 2, p 724.
- ¹² Pfeiffer, A.; Kromer, W.; Friemann, J.; Ruge, M.; Herawi, M.; Schatzl, M.; Schwegler, U.; May, B.; Schatz, H. *Gut* 1995, 36, 813.
- ¹³ Dammann, H. G.; Dreyer, M.; Wolf, N.; Muller, P.; Merk-Hartlet, B.; Simon, B. *Z. Gastroenterol.* 1989, 27, 203.
- ¹⁴ Lazzaroni, M.; Sangaletti, O.; Parente, F.; Imbimbo, B.P.; Bianchi Porro, G. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986, 24, 685–688.
- ¹⁵ Black, J. W.; Duncan, W. A.; Durant, C. J.; Ganellin, C. R.; Persons, E. M. *Nature* 1972, 236, 385.
- ¹⁶ Wyllie, J. H.; Hesselbo, T.; Black, J. W. *Lancet* 1972, 2, 1117.
- ¹⁷ Duncan, W. A.; Persons, M. E. *Gastroenterology* 1980, 78, 620.
- ¹⁸ Durant, G. J.; Emmett, J. C.; Ganellin, R. U.S. Patent 3,950,333, 1976; *Chem. Abstr.* 1972, 77, 164704.
- ¹⁹ Hirata, Y. O.; Yanagisawa, I.; Ishii, Y. O.; Tsuk, S.; Noriki, T.; Isomura, Y.; Takeda, M. U.S. 4,283,408, 1981; *Chem. Abstr.* 1981, 94, 139794.
- ²⁰ Berardi, R. R.; Tankanow, R. M.; Nostrant, T. T. *Clin. Pharm.* 1998, 7, 271.
- ²¹ Pioch, R.P. EP 49,618, 1985.
- ²² Shibata, K.; Etaya, T.; Yamakoshi, N.; Kurata, S.; Koizumi, N.; Tarutani, M.; Sakuma, H.; Konishi, K. *EP* 24,510 B1, 1983.
- ²³ Lin, J. H. *Clin. Pharmacokinet.* 1991, 20, 218.
- ²⁴ Brittain, R. T.; Daly, M. J. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1981, 69, 129.
- ²⁵ Ruwart, M. J.; Nezamis, J. E.; Rush, B. D.; Lancaster, C.; Davis, J. P.; Nichols, N. M.; Ochoa, R. *Digestion* 1984, 30, 33.
- ²⁶ Lindberg, P.; Branstrom, A.; Wallmark, B.; Mattson, H.; Rikner, L.; Hoffman, K. *J. Med. Res. Rev.* 1990, 10, 1.
- ²⁷ Yamada, M.; Yura, T.; Morimoto, M.; Harada, T.; Yamada, K.; Honma, Y.; Konoshita, M.; Sugiura, M. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 596.
- ²⁸ Claessens, A. A.; Heerdink, E. R.; van Eijk, J. T.; Lamers, C. B.; Leufakens, H. G. *Drug Saf.* 2002, 25, 287.
- ²⁹ Robinson, M. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13, 5.
- ³⁰ Ife, R. J.; Dyke, C. A.; Keeling, D. J.; Meenan, E.; Meeson, M. L.; Person, M. E.; Price, C. A.; Theobald, C. J.; Underwood, A. H. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1970.
- ³¹ Weidmann, K.; Herling, A. W.; Lang, H. J.; Scheunemann, K. H.; Rippel, R.; Nimmessgern, H.; Scholl, T.; Bickel, M.; Metzger, H. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 438.
- ³² Lindberg, P.; Nordberg, P.; Alminger, T.; Brandstrom, A.; Wallmark, B. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1327.
- ³³ *Anon Med. Lett. Drugs Ther.* 2001, 43, 36.
- ³⁴ Geevasinga, N.; Coleman, P. L.; Webster, A. C.; Roger, S. D. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 4, 597.
- ³⁵ Gisberd, J. P.; Peagares, J. N.; Losa, C. *Hepatogastroenterology* 1999, 46, 1023.
- ³⁶ Holtmann, G.; Cain, C.; Malfertheiner, P. *Gastroenterology* 1999, 117, 11.
- ³⁷ Sachs, G.; Shin, J. M.; Briving, C.; Wallmark, B.; Hersey, S. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, 35, 277.

-
- ³⁸ Stedman, C. A.; Barclay, M. L. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2000**, *14*, 963.
- ³⁹ Sharma, V. K.; Patol, B.; Spears, T.; Raufman, J. P.; Howden, C. W. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2000**, *14*, 887.
- ⁴⁰ Monthly Index of Medical Specialities; Duncan, C., Ed.; Hay Market Publishing Services: London, **2002**.
- ⁴¹ Lindberg, P.; Branstrom, A.; Wallmark, B.; Mattson, H.; Rikner, L.; Hoffman, K. J. *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 1.
- ⁴² Yamada, M.; Yura, T.; Morimoto, M.; Harada, T.; Yamada, K.; Honma, Y.; Konoshita, M.; Sugiura, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 596.
- ⁴³ Katagari, F.; Inoue, S.; Sato, Y.; Itoh, S.; Takeyama, M. *Biomed. Pharmacother.* **2006**, *60*, 109.
- ⁴⁴ Chiu, P. J.; Casciano, C.; Tetzloff, G.; Long, J. F.; Barnett, A. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, *226*, 121.
- ⁴⁵ Tsukimi, Y.; Ushiro, T.; Yamazaki, T.; Ishikawa, H.; Hirase, J.; Narita, M.; Nishigaito, T.; Banno, K.; Ichihara, T.; Tanaka, H. *Jpn. J. Pharmacol.* **2000**, *82*, 21.
- ⁴⁶ Keeling, D. J.; Laing, S. M.; Senn-Bilfinger, J. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 2231.
- ⁴⁷ Wallmark, B.; Briving, C.; Fryklund, J.; Munson, K.; Jackson, R.; Mendlein, J.; Rabon, E.; Sachs, G. J. *Biol. Chem.* **1987**, *265*, 2077.
- ⁴⁸ Cuevas, G.; Cortés, F. "Introducción a al química computacional" Fondo de Cultura Económica, México, **2003**.
- ⁴⁹ Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- ⁵⁰ Carey, F. A. *Química orgánica*. McGraw Hill, México **2006**, 108-111.
- ⁵¹ Bader, R.F.W. "Atoms in molecules: a quantum theory" Clarendon Press, Oxford. **1990**.
- ⁵² Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- ⁵³ Biegler-König, F. W.; Bader, R. F. W.; Tang, T.-H. *J. Compt. Chem.* **1982**, *3*, 317.
- ⁵⁴ <http://www.opendx.org>, accesado Junio **2007**.
- ⁵⁵ Alkorta I., Rozas I., Elguero J. *Chemical Society Reviews*, **1998**, *27*, p. 164.
- ⁵⁶ Stereochemistry of Organic Compounds by Ernest L. Eliel and Samuel H. Wilen (Hardcover - Sep **1994**) p. 609.