

# DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN *IN SILICO* DE UN NUEVO ANÁLOGO DEL BROMURO DE GLUCOPIRROLATO CON POTENCIAL ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

Proyecto en curso

Juan Pablo Cáceres Cardoso  
Química Farmacéutica  
Jpcaceres@unbosque.edu.co

Diana Marcela Vargas  
Oviedo Química  
Farmacéutica  
dmvargaso@unbosque.edu.co

Jhon Alex González Amaya  
Química Farmacéutica  
jagonzaleza@unbosque.edu.co

Universidad El Bosque  
Química Farmacéutica

## Resumen del proyecto:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología crónico-degenerativa con afectación sistémica extrapulmonar que afecta a cerca de doscientos diez millones de personas en el mundo; caracterizada por persistentes síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo, debido a anomalías de las vías respiratorias o alveolares, causadas por la exposición a partículas o gases nocivos; ocasionando enfisema y bronquitis crónica que conducen al desarrollo de la obstrucción de las vías respiratorias. En los últimos años la EPOC ha presentado un importante aumento en su prevalencia y mortalidad a nivel mundial, lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud - OMS a considerarla como un importante problema de salud pública prevenible y tratable. Por lo anterior, se plantea como objetivo optimizar derivados del glicopirronio por medio del acoplamiento molecular o *docking* con el fin de mejorar la selectividad hacia los receptores muscarínicos M1 y M3 con potencial tratamiento de la EPOC. La razón del estudio del bromuro de glucopirrolato o glicopirronio, es porque se ha considerado como una estructura privilegiada para tratar la enfermedad de la EPOC, debido a que es un antimuscarínico de acción prolongada que se encarga de ser un antagonista competitivo de los cinco receptores muscarínicos M1-M5. Teniendo en cuenta la información especializada, se pretende emplear los estudios reportados en la literatura sobre su actividad antimuscarínica que dan a conocer sustituyentes potenciales, con el fin de crear análogos de la familia del Glicopirronio. Posteriormente, se estudiará *In Silico* el potencial de unión, parámetros ADMET y verificación de las reglas de Lipinsky de la familia del bromuro de glucopirrolato con los receptores muscarínicos M1-M5, con el fin de obtener moléculas prometedoras, que en un futuro puedan ser llevadas a procesos de síntesis.

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic-degenerative pathology with systemic extrapulmonary involvement that affects about 210 million people in the world. It is characterized by persistent respiratory symptoms and limited airflow due to abnormalities of the airways or alveolar airways, caused by exposure to other substances. harmful particles or gases; causing emphysema and chronic bronchitis leading to the development of airway obstruction. In recent years COPD has shown a significant increase in global prevalence and mortality, leading WHO to consider COPD as a major preventable and treatable public health problem. Therefore, the aim is to optimize glycopyrronium derivatives by means of molecular coupling or docking in order to improve the

selectivity towards the muscarinic receptors M1 and M3 with potential treatment of COPD. The reason for the study of glycopyrrolate bromide or glycopyrronium, is because it has been considered a privileged structure to treat COPD disease, because it is a long-acting antimuscarinic agent, which is responsible for being a competitive antagonist of the five M1-M5 muscarinic receptors. Considering the specialized information, it is intended to use the studies reported in the literature on its antimuscarinic activity that reveal potential substitutes, in order to create analogues of the glycopyrronium family. Subsequently, *in Silico*, the binding potential, ADMET parameters and verification of the Lipinsky rules of the glycopyrrolate bromide family with the muscarinic receptors M1-M5 will be studied in order to obtain promising molecules, which in the future may be taken to synthesis processes.

**Palabras clave:**

Bromuro de glucopirrolato, receptores muscarínicos, EPOC, docking molecular, predicción ADME, características fisicoquímicas.

**Keywords:**

Glycopyrrolate bromide, muscarinic receptors, COPD, molecular docking, ADME prediction, physicochemical characteristics.

**Introducción:**

Ninguno de los medicamentos existentes para el tratamiento de la EPOC ha demostrado reducir la pérdida progresiva de la función pulmonar a largo plazo. Se conoce de la existencia de tratamientos de mantenimiento y tratamientos de rescate. Los fármacos de mantenimiento se utilizan para prevenir y controlar los síntomas, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud y la tolerancia al ejercicio, ayudando a mantener estables los factores afectados por la enfermedad (Montes de Oca, 2011). Por otro lado, los medicamentos de rescate se utilizan durante episodios o ataques de EPOC o para aliviar los síntomas de manera inmediata, en caso de emergencia. Así dentro de los medicamentos de rescate, se encuentran los fármacos broncodilatadores anticolinérgicos muscarínicos los cuales inhiben los efectos de la acetilcolina mediante el antagonismo de los receptores colinérgicos muscarínicos tanto en las uniones neuroefectoras del sistema nervioso parasimpático (efecto para simpaticolítico) como en los ganglios autónomos y el sistema nervioso central (Velásquez et al., 2009). En el estudio de moléculas contra la EPOC, se necesitan compuestos que inhiban los receptores muscarínicos M1 y M3, de forma más selectiva y afín que los existentes, por lo tanto, estudios previos e *In silico* permitirán dan un aporte gradual a moléculas que vayan dirigidas a la reducción progresiva de la función pulmonar a largo plazo, lo que ayudaría a mitigar de forma más efectiva esta enfermedad.

**Planteamiento del problema y justificación:**

**Planteamiento del problema**

La enfermedad pulmonar de obstrucción crónica (EPOC) es la cuarta causa de muerte en el mundo y en Colombia (Méndez-Domínguez, Vidal-Rosado, Vázquez-Madariaga, Falcón-Solís, & Briceño-Souza, 2020). Según la Organización Mundial de la Salud - OMS aproximadamente tres millones de personas en el mundo mueren como consecuencia de la EPOC cada año. Esta enfermedad se caracteriza por provocar opresión del pecho, falta de aire y sibilancias; esto se debe gracias al aumento de la resistencia al flujo de aire, debido a un engrosamiento mural de los bronquios por el estado inflamatorio propio de la bronquitis crónica como consecuencia de irritación. Esta irritación es principalmente consecuencia del tabaquismo, y en menor frecuencia, de la contaminación ambiental y de la exposición a vapores químicos. Como consecuencia se presenta una contracción de la capa muscular de la pared bronquial, lo que lleva a una disminución del calibre de la luz, la pérdida de la elasticidad pulmonar y la destrucción alveolar causadas por el enfisema, lo que provoca un aumento en el volumen estático y el volumen residual de aire en los pulmones (American Thoracic Society, 2005).

Ninguno de los medicamentos existentes para el tratamiento de la EPOC ha demostrado reducir la pérdida progresiva de la función pulmonar a largo plazo. Hoy en día existen tratamientos de mantenimiento y tratamientos

de rescate. Los fármacos de mantenimiento se utilizan para prevenir y controlar los síntomas, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud y la tolerancia al ejercicio, ayudando a mantener estables los factores afectados por la enfermedad (Montes de Oca, 2011). Por otro lado, los medicamentos de rescate se utilizan durante episodios o ataques de EPOC o para aliviar los síntomas de manera inmediata, en caso de emergencia. Dentro de los medicamentos rescate se encuentran los fármacos broncodilatadores anticolinérgicos muscarínicos, los cuales inhiben los efectos de la acetilcolina mediante el antagonismo de los receptores colinérgicos muscarínicos tanto en las uniones neuroefectoras del sistema nervioso parasimpático (efecto parasimpaticolítico) como en los ganglios autónomos y el sistema nervioso central (Velásquez et al., 2009).

Teniendo en cuenta las problemáticas anteriores en las que un alto porcentaje de la población padece de EPOC y que se cuenta con medicamentos para tratar la enfermedad, pero ninguno reduce la pérdida de la función pulmonar; se plantea el estudio de moléculas activas que mitiguen de una forma más eficiente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De esta manera las herramientas de la química computacional ofrecen la representación de las estructuras químicas en forma de múltiples descriptores químicos y el análisis mediante diferentes funciones matemáticas y estadísticas para la obtención de un conocimiento químico y biológico de estos datos. Además, la obtención de características topológicas relacionadas con la actividad farmacológica de moléculas orgánicas, el análisis y predicción de propiedades fisicoquímicas, propiedades tipo fármaco, y la integración de todas estas como herramientas para el cribado virtual de bases de datos de compuestos orgánicos para el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos (Roca, 2018).

#### Justificación

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es prevenible y tratable. Es uno de los padecimientos pulmonares con mayor repercusión en la salud a nivel mundial, por ser un problema crónico discapacitante y por representar una de las principales causas de morbilidad. Representa la cuarta causa de mortalidad en el mundo y en Colombia entre las enfermedades no transmisibles. En Latinoamérica se estima que 13,6 % de las personas mayores de 40 años la padece. Esto implica una gran carga económica a nivel individual, familiar, social e institucional (Martínez-Aguilar, Vargas-Camaño, Hernández-Pliego, Chaia-Semerena, & del Rosario Pérez-Chavira, 2017).

Los fármacos existentes para el tratamiento de la EPOC han demostrado reducir los síntomas, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones; sin embargo, no hay ningún medicamento que modifique el deterioro a largo plazo de la función pulmonar. Se considera que existen tratamientos de mantenimiento y tratamientos de rescate. Los fármacos de mantenimiento se utilizan para prevenir y controlar los síntomas, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud y la tolerancia al ejercicio, ayudando a mantener estables los factores afectados por la enfermedad (Montes de Oca, 2011).

Por otro lado, están los medicamentos de rescate, los cuales se utilizan durante episodios o ataques de EPOC o para aliviar los síntomas de manera inmediata, en caso de emergencia; estos no se pueden utilizar de manera recurrente ya que pueden presentar efectos adversos. Los tipos de medicamentos de rescate utilizados son broncodilatadores: abren las vías respiratorias, corticoides: disminuyen la inflamación e hinchazón, antibióticos: se usan para tratar infecciones bacterianas en los pulmones (K American Academy of Family Physicians, 2012).

Dentro de los medicamentos broncodilatadores se encuentran los fármacos antagonistas muscarínicos, que impiden los efectos de la acetilcolina mediante el antagonismo moderado no selectivo de los receptores colinérgicos muscarínicos tanto en las uniones neuro efectoras del sistema nervioso parasimpático (efecto parasimpaticolítico), como en los ganglios autónomos y el sistema nervioso central (Velásquez et al., 2009).

Por las anteriores estadísticas, síntomas respiratorios crónicos y gran aumento en la morbimortalidad, y debido al hecho de que los fármacos antimuscarínicos existentes presentan una baja selectividad y alta frecuencia de efectos adversos, el presente proyecto tiene como propósito diseñar y evaluar fármacos análogos de la familia del glicopirronio mediante técnicas computacionales que tengan mayor selectividad y afinidad hacia los receptores M1 y M3 como futuros fármacos para el tratamiento de la EPOC.

### Objetivo General:

Optimizar derivados del glicopirronio por medio de estudios *in silico* con el fin de mejorar la selectividad hacia los receptores muscarínicos M1 y M3 con potencial tratamiento de la EPOC.

### Objetivos Específicos:

- Diseñar y construir una librería de análogos de glicopirronio a partir de la búsqueda bibliográfica, teniendo en cuenta la variación de sustituyentes y potencia.
- Optimizar análogos de bromuro de glicopirrolato con mayor potencial de afinidad hacia los receptores muscarínicos M1 y M3, con base en la predicción de su energía libre y el modelo de interacción.
- Evaluar la farmacocinética de los derivados sintéticos con mejor potencial de unión con los receptores muscarínicos M1 y M3 mediante la predicción *in silico* de sus parámetros ADMET (Para futuro, se está trabajando en los objetivos 1 y 2).

### Marco teórico:

EPOC, mecanismo y síntomas

La EPOC actualmente ocupa el cuarto lugar entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en Colombia y el mundo. Los factores de riesgo más importantes tienen que ver con la interacción entre la predisposición genética y la exposición a factores ambientales; los cuales causan síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo como enfisema y bronquitis crónica. El tabaquismo está directamente relacionado con la prevalencia de EPOC, esto es debido a que cuando se enciende un cigarrillo de tabaco que contiene nicotina, esta se evapora, se deposita en el pulmón, se absorbe y llega al cerebro. El daño producido en el pulmón está mediado por el alquitrán. Así pues, la inhalación del humo del tabaco es el principal factor de riesgo en los países desarrollados. Las causas del desarrollo de la EPOC por tabaco son multifactoriales, se han identificado datos de daño oxidante, respuesta inflamatoria con liberación de mediadores como citosinas inflamatorias (células epiteliales y macrófagos alveolares), proteasas y apoptosis, que conducen a un daño pulmonar que no puede ser reparado adecuadamente (Rovina, Koutsoukou, & Koulouris, 2013)

Otro importante factor ambiental desencadenante de la EPOC es la materia orgánica utilizada como fuente de energía proveniente de animales o vegetales y que puede usarse como combustible, o también llamada Biomasa (BMS). Así la exposición al humo de leña al cocinar tiene un gran potencial como agente causal de EPOC, especialmente para las mujeres de áreas rurales que pasan el 70 % de su tiempo en un ambiente interior contaminado (Salvi & Barnes, 2010); cifras actuales demuestran que alrededor de tres mil millones de personas en todo el mundo están expuestas al humo de este combustible, comparado con 1,01 mil millones que fuman tabaco. En los países desarrollados casi dos mil millones de kg de biomasa se queman todos los días, esto sugiere que la exposición a este humo podría ser el factor de riesgo global más importante para la EPOC (Regalado et al., 2006).

Es debido al creciente porcentaje de padecimiento de la EPOC y que a la fecha no posee un tratamiento curativo que revierta totalmente la mayoría de las alteraciones responsables de las manifestaciones clínicas

de la enfermedad, que el uso de broncodilatadores ha ganado importancia en los últimos años, llevando a que actualmente se encuentren tres familias de medicamentos como lo son: anticolinérgicos cuaternarios, agonistas b-2-adrenérgicos y si no es suficiente se agrega metilxantinas que abren las vías respiratorias, los cuales pueden ser clasificados por su mecanismo de acción (Corzo, Montoya, Cifuentes, Encorrada, & Cruz, 2005).

Para este estudio se tendrán en cuenta los inhibidores de los receptores muscarínicos M1-M5, en los que los derivados anticolinérgicos muscarínicos, muestran este efecto inhibitorio. Estos derivados se dividen en alcaloides naturales con estructura de ésteres orgánicos de un ácido aromático, semisintéticos con estructura terciaria y sintéticos con estructura cuaternaria (Velasquez et al., 2009), siendo su mecanismo de acción dirigido a bloquear la liberación del neurotransmisor acetilcolina que es sintetizado en el citoplasma de las terminales colinérgicas (Figura 1).

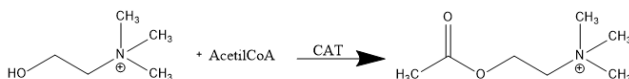


Figura 1: Síntesis de la acetilcolina

El bromuro de glucopirrolato o Glicopirronio (GLC) al ser derivado de anticolinérgicos muscarínicos presenta el mismo mecanismo de acción; aunque debido a su alta afinidad por todos los receptores muscarínicos M1-M5, se han descrito una serie de efectos adversos como sequedad de la boca, retención urinaria, náuseas, cefalea, estreñimiento, lo que conlleva a deteriorar la calidad de vida del paciente y a disminuir su adherencia al tratamiento, respectivamente (Carrasco, 2013).

Los receptores muscarínicos son receptores de membrana que interactúan con proteínas unidas a nucleótidos de guanina (proteína G); cuya función principal es la transducción de señales (ver figura 2 y 3), estos pueden dividirse en dos tipos:

- Los receptores familia M1 (subtipos M1 y M3), cuya estimulación conduce a la activación de proteínas Gs, con la consecuente producción del segundo mensajero AMPc por estimulación de una o varias isoformas de la enzima adenilciclasa, localizada en la membrana celular. El AMPc es formado a partir del ATP por adenilciclasas unidas a la membrana celular. Además de la regulación directa de canales iónicos y la regulación de la expresión de genes (Soto & Torres, 2005)
- Los receptores de la familia M2 (M2, M4 y M5), cuya estimulación conduce a la inhibición de la formación de AMPc, dada por los complejos  $\beta\gamma$  y cuya unión se debe a la adenilciclasa del tipo I, o bien, a subunidades  $\alpha$ s libres, terminando así el efecto de estas (Soto & Torres, 2005)

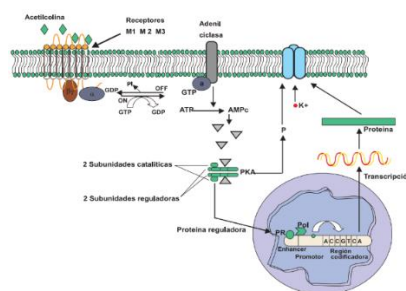


Figura 2: Señalización por AMPc (Soto & Torres, 2005)



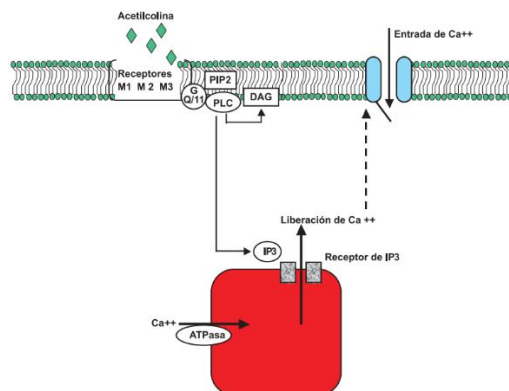


Figura 3: Señalización por IP3/diacilglicerol (DAG) (Soto & Torres, 2005)

### Herramientas computacionales para el descubrimiento de fármacos asistido por computadora

En la búsqueda de nuevas moléculas activas de bromuro de glucopirrolato, las técnicas de la química computacional podían traer una gran ventaja en el diseño racional de fármacos. Se ha encontrado que el uso de estas técnicas ahorra en compra de reactivos, disminuye la cantidad de ensayos in vitro, reduce la cantidad de compuestos que deben sintetizarse y acelera el descubrimiento de fármacos lo que indica un marcado costo-beneficio ya que normalmente el desarrollo de fármacos puede durar 15 años y costar alrededor de 1000 millones de euros, donde la síntesis y las pruebas de análogos contribuyen considerablemente a esa suma (Roca, 2018).

Actualmente el diseño racional de fármacos se realiza empleando dos aproximaciones diferentes: por un lado, el diseño basado en la estructura de la diana (Structure-Based Drug Design; SBDD), y por otro lado el diseño basado en ligandos conocidos (Ligand-Based Drug Design; LBDD). En este estudio se diseñarán análogos de bromuro de glucopirrolato basado en la estructura debido a que se dispone de una diana validada para el tratamiento de una patología (EPOC) y existen las estructuras tridimensionales obtenidas de manera experimental mediante cristalografía de rayos-X como son los receptores muscarínicos M1-M5 (Roca, 2018).

### Metodología:

#### 1.1 Objetivos específicos del Anteproyecto

##### 10.1.1. Diseñar y construir una librería de análogos de glicopirronio a partir de la búsqueda bibliográfica, teniendo en cuenta la variación de sustituyentes y potencia.

10.1.1.1. Realizar un estado del arte de análogos de glicopirronio.

10.1.1.2. Estudio del mecanismo de acción del glicopirronio.

10.1.1.3. Diseñar una biblioteca de compuestos con análogos de glicopirronio, reportados en la literatura.

##### 10.1.2. Optimizar análogos de bromuro de glicopirrolato con mayor potencial de afinidad hacia los receptores muscarínicos M1 y M3, con base en la predicción de su energía libre y el modelo de interacción.

10.1.2.1. Realizar un refinamiento de las moléculas de la biblioteca anteriormente construidas utilizando el programa Avogadro con el campo de fuerza GAFF.

10.1.2.2. Buscar los cristales de los receptores muscarínicos presentes en el PDB.

10.1.2.3. Seleccionar el cristal que presente buenas propiedades y descargarlo para ser aplicado en el estudio.

10.1.2.4. Caracterizar el receptor y sitio activo.

- 10.1.2.5. Hacer predicciones de superficie.
- 10.1.2.6. Identificar los aminoácidos conservados del sitio activo de la CYP51 de especies ortólogas que hacen interacción con el bromuro de glicopirronio y determinar qué tipo de interacciones presentan.
- 10.1.2.7. Identificar los residuos de aminoácidos que hacen interacción con los análogos de bencimidazol utilizando el programa quimera o pymol.
- 10.1.2.8. Realizar docking molecular. Utilizar el programa de AutodockVina.

**10.1.3. Evaluar la farmacocinética de los derivados sintéticos con mejor potencial de unión con los receptores muscarínicos M1 y M3 mediante la predicción *in silico* de sus parámetros ADMET.**

**Uso de la plataforma SwissADME**

- 10.1.3.1. Cálculo de descriptores fisicoquímicos.
- 10.1.3.2. Predicción de parámetros ADME.
- 10.1.3.3. Predicción de propiedades farmacocinéticas.
- 10.1.3.4. Compatibilidad de las moléculas con la química medicinal.

**Resultados:**

En la consecución del proyecto se ha logrado diseñar y construir una librería de análogos de glicopirronio a partir de la búsqueda bibliográfica, teniendo en cuenta la variación de sustituyentes y potencia, mediante una serie de pasos como:

1. Se ha realizado un estado del arte de análogos de glicopirronio. Para ello se utilizaron las bases de datos y métodos o parámetros de búsqueda especificados en el anteproyecto de investigación.
2. Se ha estudiado el mecanismo de acción del glicopirronio.
3. Se ha diseñado una biblioteca de compuestos con análogos de glicopirronio, reportados en la literatura, basándose primordialmente en que el bromuro de glucopirrolato (GLC) es un tipo de amina cuaternaria que desempeña un papel esencial en la química medicinal para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos; debido a que tiene afinidad por los receptores muscarínicos acoplados a proteínas G (M1-M5) que conducen a una amplia gama de actividades farmacológicas como en el tratamiento de la enfermedad obstructiva crónica (EPOC), intoxicación por anticolinesterásicos, bradicardia sinusal, vejiga hiperactiva, síndrome del intestino irritable, inducción de midriasis y cicloplejia, prevención de cinetosis, premedicación anestésica. Así se identificó el grupo farmacóforo del bromuro de glicopirrolato (ver figura 4).

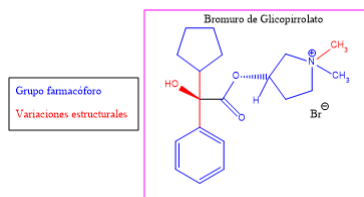
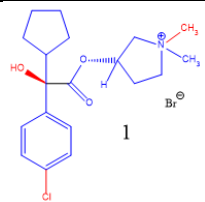
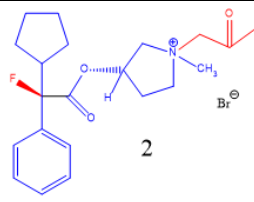
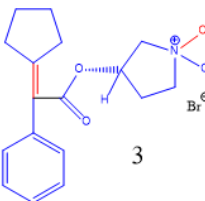
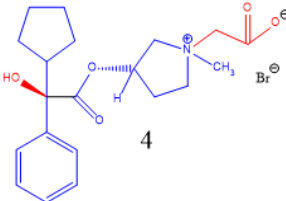
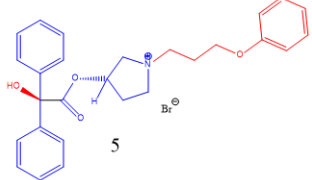


Figura 4: Grupo farmacóforo del bromuro de glucopirrolato.

Al realizar un estado del arte de los últimos diez años, se ha encontrado que las investigaciones de los núcleos de glicopirronio (figura 4) con potente actividad en la EPOC, van siempre dirigidas hacia la actividad broncodilatadora; así se han hallado posibles estructuras como:

 <p>Derivado <b>1</b> de glicopirronio con átomo de cloro, molécula más selectiva y con mayor absorción intestinal adaptado de (Allmendinger et al., 2012)</p>	 <p>Derivado <b>2</b> de glicopirronio, sustitución con flúor y propanona adaptado de (Torres et al., 2017)</p>
 <p>Derivado <b>3</b>, eliminación de carbono cuaternario adaptado de (Torres et al., 2017)</p>	 <p>Derivado <b>4</b> presenta alta solubilidad en agua adaptado de (Wu et al., 2005)</p>
 <p>Compuesto <b>5</b> mayor afinidad in vitro por el receptor muscarínico M3 adaptado de (Yamashita et al., 2019)</p>	

Así de acuerdo a las distintas variaciones estructurales propuestas por los estudios anteriores, en las que se demuestra como estos derivados del bromuro de glicopirrolato (GLC) presentan fuerte actividad como agentes antimuscarínicos; en los que en todos los casos las adiciones estructurales adecuadas en el grupo farmacóforo permiten cambios hacia la potencia y selectividad de estas sustancias, se propone una serie de compuestos químicos con mayor potencial de afinidad hacia los receptores muscarínicos M1 y M3, con base en la predicción de su energía libre y el modelo de interacción

### Conclusiones:

Con los resultados encontrados se ha concluido que es necesaria la presencia del catión N,N-dimetiltetrahipirronio, ya que las moléculas que carecían de este disminuían su afinidad hacia los cinco tipos de receptores muscarínicos. La gran similitud entre los cinco tipos de receptores muscarínicos resultó evidenciada por la baja selectividad de las moléculas estudiadas hacia los receptores M1 y M3. Sin embargo, se encontró un posible candidato a fármaco. De esta manera, esta molécula presenta una mayor afinidad a los receptores M1(-7,1), M3(-6,5) y M5(-6,7), en comparación a la molécula base, bromuro de glicopirronio que presenta afinidades a los receptores muscarínicos de M1:-6,7;M2:-7,5;M3:-6,3;M4:-6,2;M5:-6,0. También hay un menor perfil de selectividad hacia M2(-6,9) y M4(-5,8); entre los receptores M1 y M2, hay más selectividad hacia el receptor M1; esto podría ser atribuido a la modificación, al agregar un átomo de flúor en posición para (respecto al benceno) y el cambio estructural del grupo hidroxilo del carbono cuaternario a un átomo de flúor, demostrando ser más selectivo sobre el



receptor colinérgico M1, M3 y M5. De esta manera se concluye que esta molécula podría ser un posible análogo del glicopirronio con marcada selectividad hacia receptores M1, M3 y M5. No obstante, se necesita realizar los posteriores estudios planteados en el anteproyecto de investigación para confirmar esta hipótesis.

### Bibliografía

- Abad Santos, F., Novalbos, J., Gallego Sandin, S., & Galvez Mugica, M. A. (2005). Regulación del tono bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Papel de los receptores muscarínicos. *Anales De Medicina Interna*, 20(4), 45-49.
- Abd-Ella, A., Stankiewicz, M., Mikulska, K., Nowak, W., Pennetier, C., Goulu, M., . . . List, O. (2015). The repellent DEET potentiates carbamate effects via insect muscarinic receptor interactions: An alternative strategy to control insect vector-borne diseases. *PloS One*, 10(5), e0126406.
- American Thoracic Society. (2005). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Retrieved from <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd.pdf>
- Allmendinger, T., Bixel, D., Clarke, A., Di Geronimo, L., Fredy, J., Manz, M., . . . Valentekovic, D. (2012). Carry over of impurities: A detailed exemplification for glycopyrrolate (NVA237). *Organic Process Research & Development*, 16(11), 1754-1769. doi:10.1021/op3001788
- Bandaru, S., Hema Prasad, M., Jyothy, A., Nayariseri, A., & Yadav, M. (2013). Binding modes and pharmacophoric features of muscarinic antagonism and  $\beta_2$  agonism (MABA) conjugates. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(14), 1650-1655.
- Carrasco, E. (2013). Avances en la terapia inhalatoria de las vías aéreas en asma y EPOC. *Revista Chilena De Enfermedades Respiratorias*, 29(4), 204-215.
- Corzo, R. G., Montoya, L. G., Cifuentes, R. H., Encorrada, M. L., & Cruz, R. P. (2005). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina Crítica*, 16(6), 201-210.
- K American Academy of Family Physicians. (2012). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Retrieved from <https://es.familydoctor.org/condicion/enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica/>
- Liu, H., Hofmann, J., Fish, I., Schaake, B., Eitel, K., Bartuschat, A., . . . Hübner, H. (2018). Structure-guided development of selective M3 muscarinic acetylcholine receptor antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(47), 12046-12050.
- Martínez-Aguilar, N. E., Vargas-Camaño, M. E., Hernández-Pliego, R. R., Chaia-Semerena, G. M., & del Rosario Pérez-Chavira, M. (2017). Immunopathology of chronic obstructive pulmonary disease inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Alerg Mex*, 64(3), 327-346.
- Méndez-Domínguez, N., Vidal-Rosado, E., Vázquez-Madariaga, C., Falcón-Solís, E., & Briceño-Souza, E. (2020). Epidemiological analysis of chronic obstructive pulmonary disease mortality in the state of yucatan in 2017. *NCT Neumología Y Cirugía De Tórax*, 79(1), 31-36.
- Min Salud. (2014). Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia (29th ed.). Bogotá: Min Salud. Retrieved from <file:///home/and/Documentos/Semestre%207%20QF/Farmacología%20/GPC-Esquizofrenia-Completa.pdf>
- Montes de Oca, M. (2011). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Retrieved from [www.alatorax.org](http://www.alatorax.org)
- Rahaghi, F. F., & Miravittles, M. (2017). Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: A look at the evidence. *Respiratory Research*, 18(1), 1-9.
- Regalado, J., Pérez-Padilla, R., Sansores, R., Páramo Ramírez, J. I., Brauer, M., Paré, P., & Vedal, S. (2006). The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural mexican women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(8), 901-905.
- Roca, C. (2018). Técnicas computacionales aplicadas al descubrimiento de neurofármacos.

- Rovina, N., Koutsoukou, A., & Koulouris, N. G. (2013). Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand? *Mediators of Inflammation*, 2013
- Salvi, S., & Barnes, P. J. (2010). Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD globally? *Chest*, 138(1), 3-6.
- Segovia, M., Alés, E., Montes, M. A., Bonifas, I., Jemal, I., Lindau, M., . . . de Toledo, G. A. (2010). Push-and-pull regulation of the fusion pore by synaptotagmin-7. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(44), 19032-19037.
- Silinsky, E. M. (2008). Selective disruption of the mammalian secretory apparatus enhances or eliminates calcium current modulation in nerve endings. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(17), 6427-6432.
- Soto, M. F., & Torres, J. S. (2005). Structure and function of the acetylcholine of muscarinic and nicotinic type. *Revista Mexicana De Neurociencia*, 6(4), 315-326.
- Torres, M. A. G., Pérez, A. M., García, M. F. O., Isunza, P. S., García, M. A. S., & Loza-Mejía, M. A. (2017). Diseño de ligandos a los receptores muscarínicos M2 y M3 como potenciales fármacos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Sociedad Química De México*, , 1-6.
- Velásquez, B. L., Fernández, P. L., González, A. M., Hernández, I. L., Cerro, J. C. L., Sánchez, M. A. M., . . . Pérez, A. P. (2009). *Farmacología básica y clínica Médica Panamericana*.
- Wu, W., Buchwald, P., Mori, N., Ji, F., Wu, J., & Bodor, N. (2005). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of the zwitterionic metabolite of a new series of N-substituted soft anticholinergics. *Pharmaceutical Research*, 22(12), 2035-2044.
- Yamashita, Y., Tanaka, K., Yamakawa, N., Asano, T., Kanda, Y., Takafuji, A., . . . Mizushima, T. (2019). Chemical modification-mediated optimisation of bronchodilatory activity of mepenzolate, a muscarinic receptor antagonist with anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(15), 3339-3346.