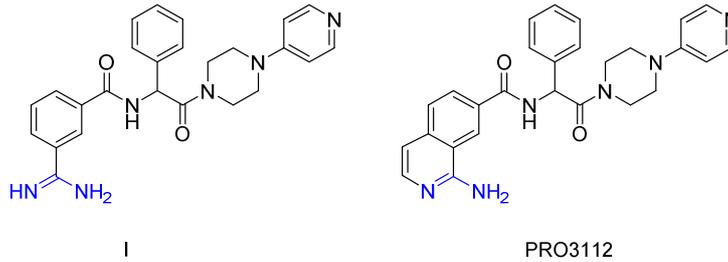


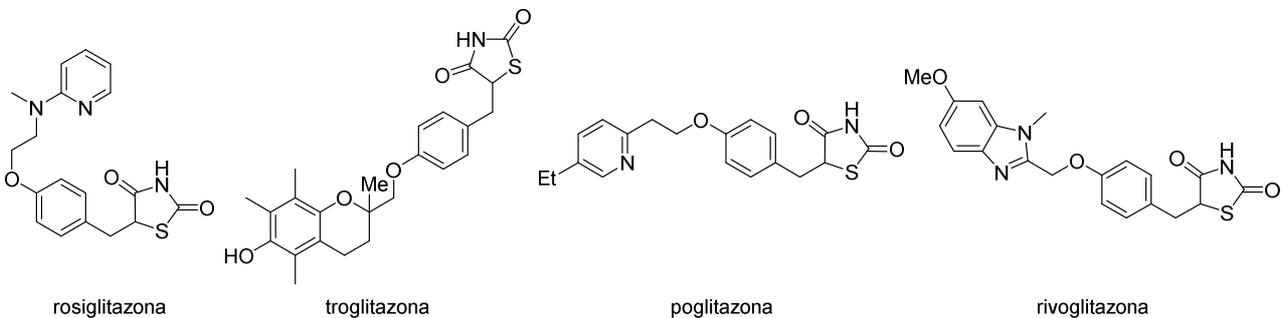
Tema 2

El Fármaco y su Desarrollo. Ejercicios

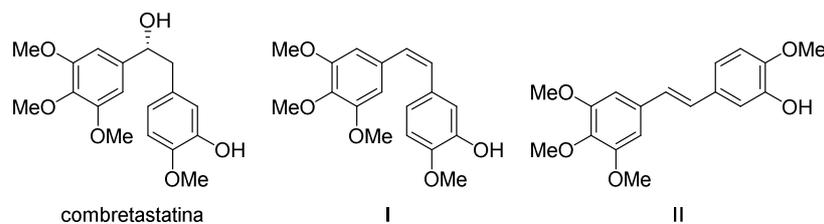
1. Los fármacos con pK_a fuera del rango de 6-9 se ionizan fácilmente dificultando su absorción por lo que deben modificarse estructuralmente para conseguir un pK_a dentro de este rango. Con el fin de disminuir la basicidad de los agentes antitrombóticos de tipo I se ha modificado la estructura de amidina incorporando uno de los átomos de nitrógeno en un anillo de isoquinolina en PRO 3112. Justifica razonadamente este hecho en base a la diferente basicidad de ambos compuestos. ¿Cuál de los dos tiene mayor pK_a ?



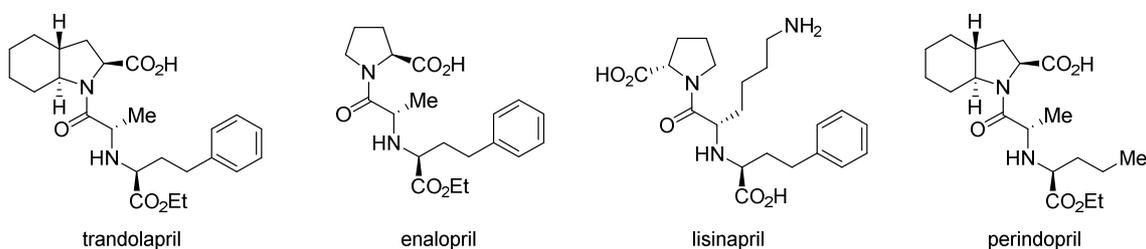
2. Rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona son fármacos hipoglucemiantes de uso oral del grupo de las tiazolidionas o "glitazonas" empleados como antidiabéticos y que actúan sobre el mismo receptor. (a) Identifique la agrupación farmacófora de estos medicamentos. (b) La rivoglitazona, otro derivado de tiazolidina, está bajo investigación para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2. En base al análisis del farmacóforo de este tipo de derivados de tiazolidintiona ¿considera posible que rivoglitazona tenga propiedades como antidiabético?



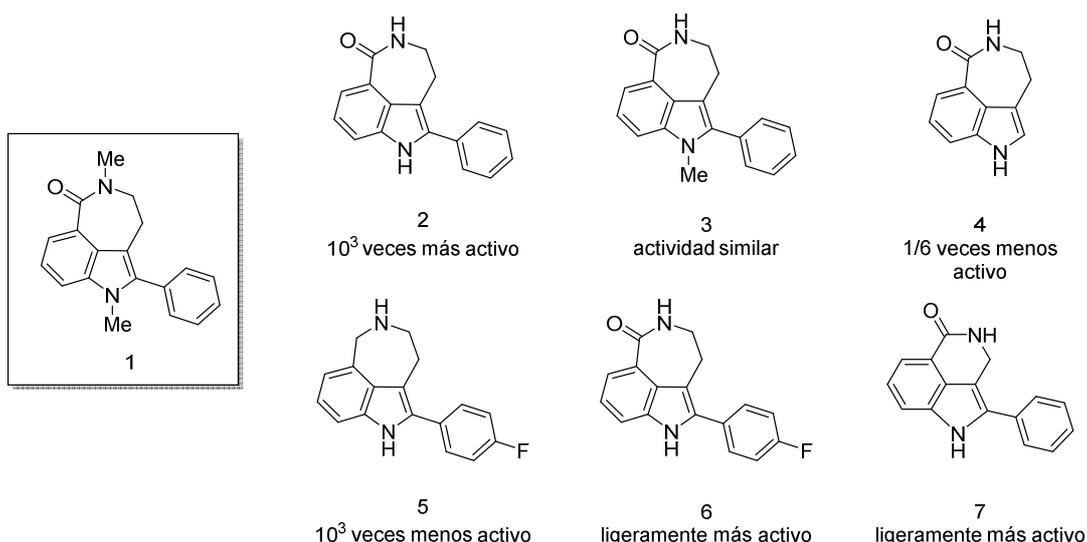
3. Combretastatina es un agente contra el cáncer descubierto en una planta africana. El análogo I es más activo que la combretastatina, mientras que el análogo II es menos activo. ¿Qué estrategia se utilizó para diseñar los análogos I y II? ¿Por qué el análogo I es más activo que la combretastatina y el análogo II menos activo?



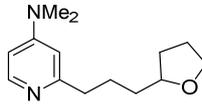
4. Trandolapril es un profármaco de éster etílico de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), trandolaprilato. Trandolapril, también conocido por etil (2*S*,3*aR*,7*aS*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxi-3-fenilpropil]alanil]hexahidro-2-indolino-carboxilato, tiene de fórmula empírica C₂₄H₃₄N₂O₅ y su fórmula estructural se muestra a continuación. Trandolapril se usa para tratar la presión arterial alta (hipertensión) y para mejorar la supervivencia después de un ataque cardíaco. (a) Indique la estructura del fármaco activo trandolaprilato (el compuesto *hit*) y las ventajas de usar este profármaco en su lugar. (b) Indique cómo se puede convertir el profármaco en el fármaco en un laboratorio químico y explique el mecanismo asociado. (c) Enalapril, lisinapril y perindopril son compuestos similares patentados por otros productos farmacéuticos para la misma enfermedad. Describa la estrategia llevada a cabo durante el proceso *hit to lead* para el diseño de trandolapril, enalapril, lisinapril y perindopril. (d) Al ser trandolapril, el primer fármaco comercializada para la hipertensión, ¿cómo pueden clasificarse los otros fármacos en términos de diseño de fármacos? (e) Los laboratorios Abbot comercializaron trandolapril con el nombre Gopten®. ¿Cuáles son las diferencias entre los nombres dados para la misma estructura? (f) Entre estos compuestos químicos hay uno que se puede excretar inalterado, mientras que los otros tres se eliminan como estructuras diferentes. Explique este hecho.



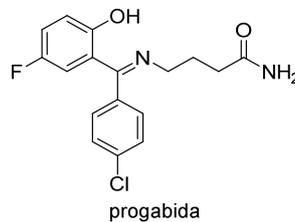
5. El compuesto 1 es un prototipo desarrollado por Pfizer para mejorar los efectos citotóxicos de fármacos contra el cáncer. (a) Describa, de modo general, cómo procedería para determinar la agrupación que forma parte del farmacóforo. (b) ¿Cómo interpretaría los resultados obtenidos para los compuestos 2-7?



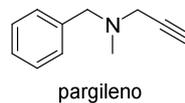
6. El siguiente compuesto tiene una potente actividad antifúngica *in vitro* pero muestra poca actividad en ratones. Una explicación a este hecho es que la molécula es muy básica, está en equilibrio con su forma protonada y no puede atravesar la membrana celular. (a) Busque los valores de pK_a de anilina y piridina y compárelos con el valor de pK_a de la 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP, $pK_a = 9.6$). (b) Sugiera qué modificaciones estructurales podría realizar para aumentar la actividad antifúngica en ratones del compuesto representado en la figura.



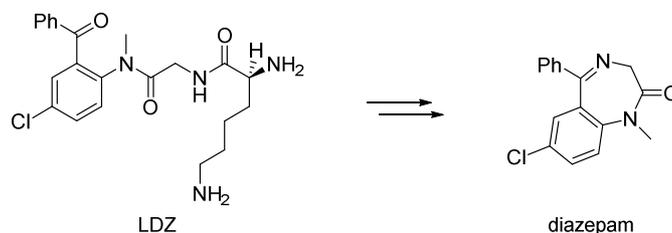
7. Progabida es un ejemplo de profármaco con grupo imina utilizado para tratar pacientes con deficiencia de ácido γ -aminobutírico. A pH fisiológico este compuesto puede atravesar la membrana hematoencefálica para transformarse en ácido γ -aminobutírico por hidrólisis de los grupos imino y amida. Representa un mecanismo de reacción para estos procesos de hidrólisis.



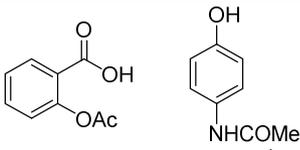
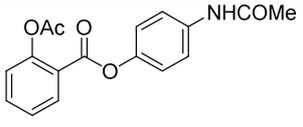
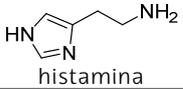
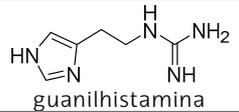
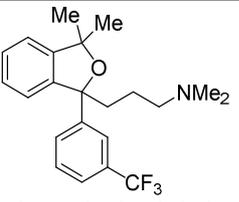
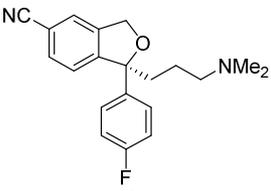
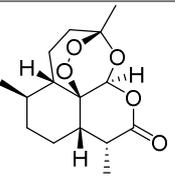
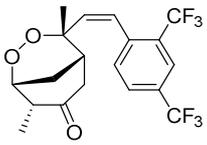
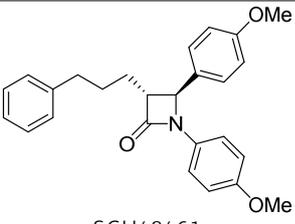
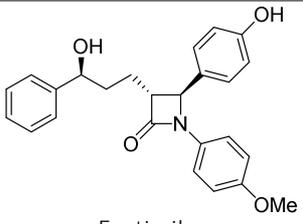
8. El propionaldehído (propinal) es útil en terapias de aversión al alcohol, pero no puede administrarse directamente ya que es irritante. Pargileno es un profármaco que libera propionaldehído por la acción de enzimas en el hígado. Proponga una ruta sintética de pargileno a partir de propionaldehído detallando reactivos y mecanismo de reacción.



9. LDZ es un ejemplo de profármaco de diazepam que evita la somnolencia asociada a los efectos secundarios del diazepam. Estos efectos se deben a elevados niveles de diazepam acumulados en plasma tras su administración. Un enzima aminopeptidasa hidroliza el profármaco liberando una molécula de lisina (no tóxica) y una amina que cicla espontáneamente a diazepam. Esquematice la secuencia de reacciones que tiene lugar, así como el mecanismo de cada una de ellas.



10. Las siete estrategias para encontrar un nuevo *hit* son las siguientes: (1) mejorar/modificar otros fármacos, (2) modificar el ligando natural, (3) buscar entre familias de productos sintetizadas, (4) usar productos naturales, (5) etnofarmacología, (6) diseño guiado por computadora y (7) por serendipia. Con la observación dada en la tabla (columna izquierda), analice cuál de las estrategias anteriores se ha utilizado para encontrar cada uno de los compuestos *hit* (columna central) y explique los métodos de modificación utilizados para obtener los medicamentos relacionados (columna derecha).

Observación	compuesto <i>hit</i>	Fármaco
Tanto el ácido acetilsalicílico como el paracetamol actúan como analgésicos.	 <p>aspirina y paracetamol</p>	 <p>benorilato</p>
La histamina es el ligando natural endógeno en el receptor de histamina.	 <p>histamina</p>	 <p>guanilhistamina</p>
Phthalano es un subproducto encontrado durante la síntesis de una familia diferente de compuestos.	 <p>un derivado de phthalano</p>	 <p>escitalopram</p>
La artemisinina se extrajo de Artemesia, un género diverso de plantas con entre 200 y 400 especies utilizadas en la cultura popular durante siglos.	 <p>artemisinina</p>	 <p>arteflono</p>
Las actividades <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de SCH 48461 mostraron una correlación pobre, siendo mucho más activas <i>in vivo</i>	 <p>SCH48461</p>	 <p>Ezetimibe</p>