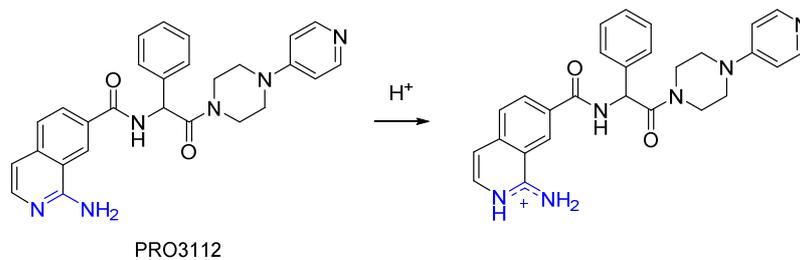
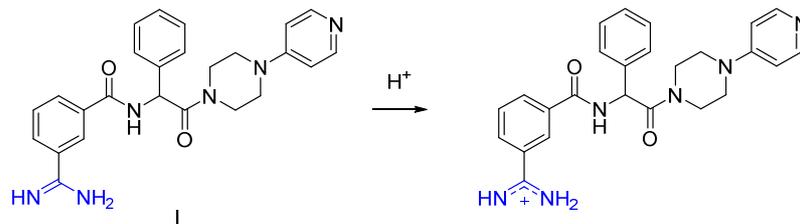


## Tema 2

### El Fármaco y su Desarrollo. Ejercicios. Solución

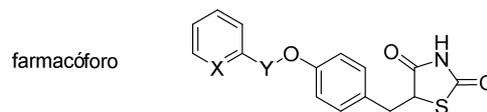
1.

Las amidinas son bases más fuertes que las amidas o aminas. La protonación ocurre en el átomo de N con hibridación  $sp^2$ . En el caso de los fármacos propuestos, la protonación en ambos ocurre en el mismo tipo de N. El hecho de que en una de las estructuras el nitrógeno  $sp^2$  esté incluido en un anillo aromático, hace que éste sea menos básico encontrándose su  $pK_a$  dentro del rango de 6-9.



2.

El farmacóforo es común en los cuatro fármacos por lo que es muy probable que rivoglitazona tenga propiedades como antidiabético

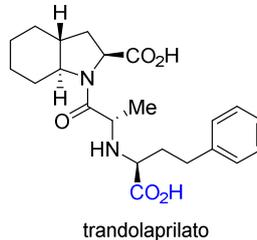


3.

Las interacciones entre combretastatina y su diana se reproducen en el análogo I que es más activo por su restricción conformacional. El análogo II es menos activo porque se pierden parte de las interacciones. Lo más probable es que las interacciones con la diana sean de tipo Van der Waals y apilamientos  $\pi$  con los anillos aromáticos, así como interacciones de enlaces de hidrógeno con el grupo fenol. El grupo hidroxilo (CH-OH) en combretastatina no parece jugar un papel fundamental en la unión.

4.

(a) Trandolapril mejora la farmacocinética (ADME). Principalmente la absorción dado que se reduce la polaridad.



(b) A través de una hidrólisis en medio ácido.

(c) Enalapril, lisinopril y perindopril son fármacos diseñados por una estrategia de analogía. En concreto, por apertura de anillo, homologación, etc.

(d) Enalapril, lisinopril y perindopril son fármacos *mee too*.

(e) Trandolapril es un INN (DCI) y sin embargo Gopten es el nombre comercial que emplea la compañía farmacéutica. El nombre recomendado por la IUPAC es el que falta.

(f) Lisinapril es el único que no es un profármaco y será excretado tal cual sin ninguna modificación.

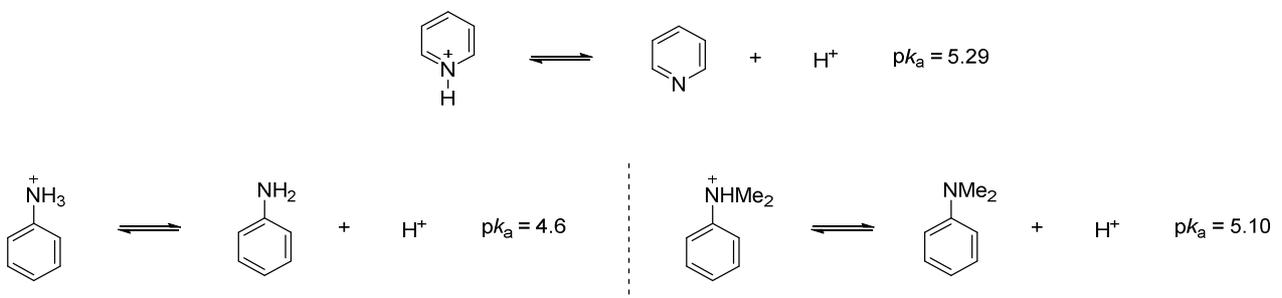
5.

(a) Para determinar el farmacóforo lo más sencillo es modificar el fármaco. Eliminando agrupaciones para observar si se mantiene o no la actividad, susituir por isómeros o bioisómeros y observar si se mantiene o mejora la actividad, etc.

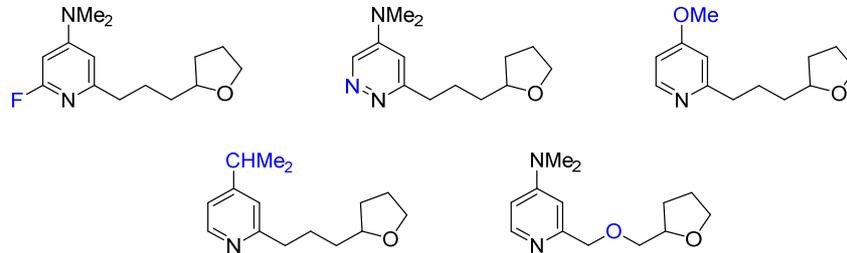
(b) Los grupos/átomos importantes en la interacción con la diana son: el oxígeno del grupo carbamoilo dado que su eliminación disminuye la actividad (compárese 5 y 6); el grupo fenilo dado que su eliminación disminuye su actividad (compárese 2 y 4); el grupo NH de la agrupación indol dado que la demetilación aumenta la actividad (compárese 1, 2 y 3); el tamaño del tricyclo juega un papel muy importante sdebiéndose mantener una estructura similar al original (compárese 2 y 7). Las importancia de cada uno de estos grupos han de justificarse con las posibles interacciones con la diana farmacológica: enlaces de hidrógeno, Van der Waals, etc.

6.

(a) La molécula es básica y al protonarse a pH fisiológico no atravesará la membrana celular.

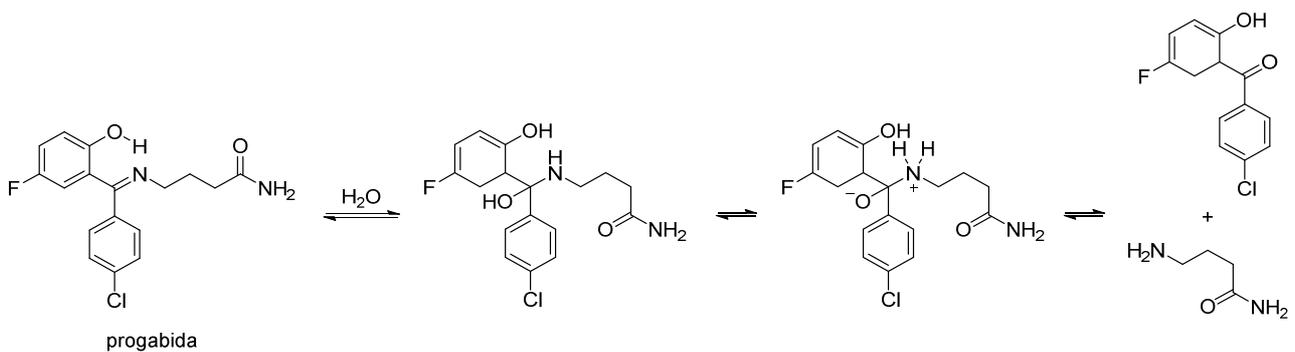


(b) Todas las modificaciones van encaminadas en reducir el carácter dador del nitrógeno pirimidínico, por ejemplo, introducir átomos o grupos electrón atrayentes, modificar el carácter dador del grupo en posición 4 de la piridina, modificar el anillo de piridina por otro más pobre en electrones, etc.



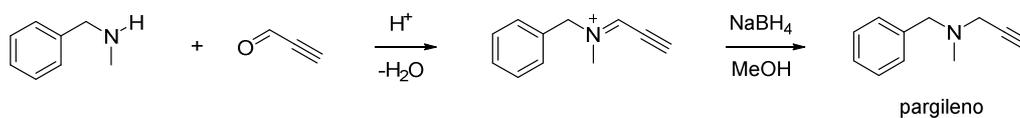
## 7.

El mecanismo es el de hidrólisis del grupo imina que es una reacción que se encuentra en equilibrio. Esta hidrólisis se resume a continuación y se ve facilitada por la presencia del grupo fenólico (no mostrado en el esquema).



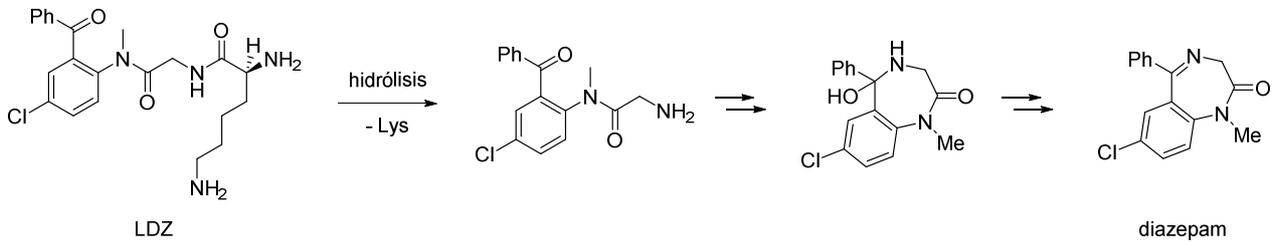
## 8.

La reacción de formación de pargileno desde propionaldehído es una aminación reductora. La reacción se puede realizar en un único paso y se resume a continuación.



9.

La hidrólisis del grupo amida *in vivo* libera una aminocetona que cicla para formar diazepam. El mecanismo es el de formación de iminas por condensación de compuestos carbonílicos con aminas.



10.

Benorilato: mejorar/modificar otros fármacos y través de la estrategia de aproximación conjuntiva (*twin drugs*).

Guanilhistamina: modificar el ligando natural y a través de una estrategia de aproximación analógica (bioisosterismo).

Escitalopram: serendipia y a través de una aproximación analógica.

Artefleno: etnofarmacología y a través de una aproximación disyuntiva.

Ezetimibe: SCH48461 es un profármaco y ezetimibe se ha diseñado a través de una aproximación analógica al estudiar la farmacocinética (ADME) del primero.