



Segundo examen parcial de Diseño de Fármacos, Dr. Yoarhy A. Amador Sánchez

Instrucciones: Contesta correctamente lo siguiente:

1. Define “diseño racional de fármacos” y menciona dos ventajas frente a métodos de síntesis experimental tradicionales.
2. Explica brevemente qué es un modelo farmacofórico y cómo se utiliza en el diseño de nuevos fármacos.
3. Menciona tres propiedades farmacocinéticas que se deben optimizar en un candidato a fármaco, y explica por qué.
4. ¿Qué significa una relación estructura-actividad? Da un ejemplo genérico (puedes usar R¹, R², etc.) donde un cambio estructural modifique la actividad.
5. Explica la importancia del equilibrio entre hidrofobicidad e hidrofiliidad en el diseño de fármacos.
6. Define que es un profármaco y que grupos funcionales se pueden considerar para desarrollarlo
7. ¿Qué relación tienen los enlaces rotables en una estructura molecular con los posibles efectos secundarios que presente un fármaco?
8. ¿Por qué es importante fijar una conformación activa en un fármaco?
9. Estás optimizando una serie de análogos de un inhibidor de proteasa. Cuentas con la siguiente información experimental:

| Compuesto | R ¹ (grupo en posición para) | IC ₅₀ (μM) |
|-----------|---|-----------------------|
| A | -CH ₃ | 12.5 |
| B | -Cl | 5.3 |
| C | -NO ₂ | 1.8 |
| D | -OH | 7.1 |

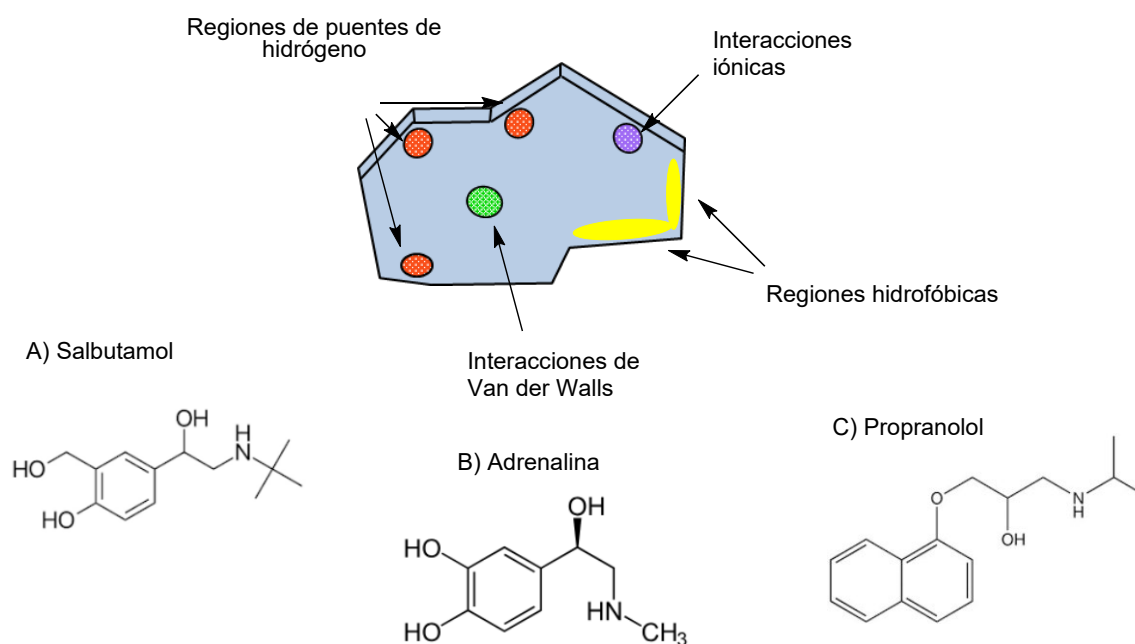
- a) Describe brevemente la posible relación entre la actividad biológica y la naturaleza del grupo R¹.
- b) ¿Qué tipo de efecto electrónico parece influir más en la actividad? ¿Inductivo, de resonancia o ambos? Justifica.

10. Relaciona correctamente los conceptos con su definición.

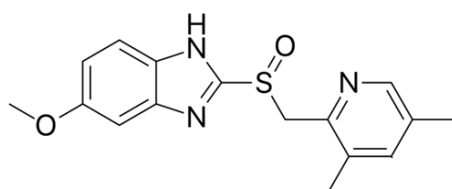
| Columna A | Columna B |
|------------------------|---|
| A. Farmacodinámica () | 1. Conjunto de reglas para evaluar la absorción oral |
| B. Farmacocinética () | 2. Compite con el sustrato por el sitio activo de la enzima |
| C. QSAR () | 3. Estudia cómo el cuerpo afecta al fármaco (ADME) |
| D. Lipinski () | 4. Estudia los efectos del fármaco sobre el organismo |

| | |
|---------------------------------|--|
| E. Inhibidor competitivo () | 5. Método computacional que relaciona estructura con actividad |
| G. LogP () | 6. Propiedades usadas en modelos QSAR |
| H. Afinidad () | 7. Modificación química inicial por enzimas como CYP450 |
| I. Descriptores moleculares () | 8. Medida de la hidrofobicidad molecular |
| J. Metabolismo de fase I () | 9. Capacidad de un ligando de unirse a un blanco |

11. ¿Qué tipo de fármaco propondrías, considerando que debe cumplir con los criterios de afinidad de enlace al sitio activo del blanco proteico representado en la figura siguiente? Encierra con un círculo el fármaco de tu elección y justifica tu respuesta



12. A partir del siguiente derivado de omeprazol, propone una ruta de síntesis para obtener un análogo que contenga una cadena de seis carbonos en el grupo funcional éter.



13. A partir de los valores de contribución fragmentaria, calcula el *LogP* teórico del compuesto 4-cloroanilina ($C_6H_4Cl-NH_2$). Considera que el anillo bencénico aporta +2.13, el grupo cloro ($-Cl$) aporta +0.50, y el grupo amino ($-NH_2$) aporta -1.23 al valor de *LogP*. Una vez obtenido el valor estimado, analiza cómo cambiaría el *LogP* si se sustituyera el grupo amino por un grupo metoxi ($-OCH_3$), considerando los efectos sobre la polaridad y la hidrofobicidad del compuesto.