

## CORRECCIÓN EXAMEN

**Pregunta 1**  
Sin finalizar  
Puntuación como 2,00  
Marcar pregunta  
Editar pregunta

Complete adecuadamente cada uno de los siguientes enunciados

Dos bioisómeros NO-CLÁSICOS del grupo ácido carboxílico son, entre otros, ....

Un isómero clásico, que puede funcionar como bioisómero, de un grupo -F es ....

Un isómero clásico, que puede funcionar como bioisómero, de un grupo fenilo es ....

Un potencial fármaco posee 4 grupos donadores de EDH, una masa molecular de 480 uma, un LogP de 3.7 y 10 grupos aceptores de EDH, por lo tanto .....

Un potencial fármaco posee 11 enlaces rotables, un área superficial polar de 180 Å<sup>2</sup> y 14 grupos que establecen EDH (como aceptor y donador) por lo tanto ....

Comprobar

... el heterociclo tetrazol y grupo sulfonamida

... un grupo -Cl

... un grupo tienilo (derivado de tiofeno)

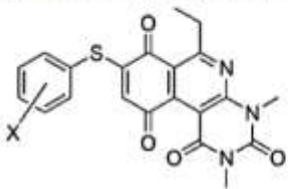
... cumple las reglas de Lipinski

... su biodisponibilidad oral en ratas será muy mala

- Los tres primeros enunciados están basados en los aspectos dados en ISOSTERISMO/BIOISOSTERISMO y son ejemplos dados en clase.
- El cuarto enunciado es un ejemplo para aplicar la regla de Lipinski, ya que se dan los valores de las propiedades estructurales que esta regla describe. El potencial fármaco cumple la "regla de los 5" ya que tiene no más de 5 donadores de EDH (tiene 4), una masa molecular menor que 500 Da (tiene 480 Da), no más de 10 aceptores de EDH (tiene 10) y un coeficiente de partición menor que 5 (tiene un valor de 3.7).
- El quinto enunciado es un ejemplo para aplicar la regla de Veber, ya que se dan los valores de las propiedades estructurales que esta regla describe. El potencial fármaco tendrá una biodisponibilidad oral en ratas muy mala ya que NO tiene menos (o igual) de 10 enlaces rotables (tiene 11), NO tiene un área superficial polar menor (o igual) a 140 Å<sup>2</sup> (tiene 180 Å<sup>2</sup>) y NO tiene menos (o igual) a 12 grupos que establecen cualquier tipo de EDH (tiene 14).

**Pregunta 2**  
Sin responder aún  
Puntuación como 4,00  
Marcar pregunta  
Editar pregunta

Seguindo el trabajo de Andrades-Lagos et al. (Antibiotics, 2023, 12: 1065) tres investigadores diseñarán nuevas series de quinonas con potencial actividad antibacteriana, modificando las características del grupo fenilo unido al átomo de azufre, para luego sintetizarlas y evaluarlas en un ensayo de inhibición en placa de agar.



El **investigador 1** decide realizar un diseño basado en Diagramas 2-D de Craig variando  $\sigma$  y  $\pi$ , y elige los siguientes cuatro sustituyentes X: -CONH<sub>2</sub>, -3-Br, -4-N(Et)<sub>2</sub>, -4-OH.

El **investigador 2** decide realizar también un diseño basado en Diagramas 2-D de Craig variando  $\sigma$  y  $\pi$ , y elige los siguientes cinco sustituyentes X: -H, -CN, -3-NH<sub>2</sub>, -4-CH<sub>3</sub>, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Por otro lado, el **investigador 3** decide realizar un diseño basado en análisis de Cluster o Conglomerados siguiendo los descriptores propuestos por Hansch-Leo.

En el espacio asignado o adjuntando un documento:

- 1) Discuta los aciertos y errores en los diseños de series de los investigadores 1 y 2.
- 2) Proponga cuáles y cuántos serían los sustituyentes mínimos que debe proponer el investigador 3.

- 1) NO ES ERROR: que en el diseño se hayan elegido SÓLO 4 sustituyentes para la preparación. Sería ERROR si luego quisiesen hacer un QSAR ya que el número de compuestos es muy bajo para las dos variables a incluir en el QSAR.
- PODRÍA SER ERROR: que sólo hayan considerado a esas propiedades  $\sigma$  y  $\pi$  como las responsables de la actividad. Lo idea podría haber sido utilizar otros diseños que cubran el espacio multidimensional de las propiedades fisicoquímicas (como hizo el investigador 3).

### Investigador 1:

Acierto: incluye un sustituyente de cada uno de los cuatro cuadrantes del espacio bidimensional  $\sigma$ - $\pi$ .

Error: debió también incluir al sustituyente  $-H$ , o alguno que se encuentre lo más próximo posible al corte de los ejes.

### Investigador 2:

Acierto: incluye al sustituyente  $-H$

Error: es redundante en incluir dos sustituyentes de uno de los cuadrantes ( $-4-CH_3$  y  $-4-N(CH_3)_2$ ), además falta un sustituyente de uno de los cuadrantes ( $\sigma$  y  $\pi$  positivos).

2) El investigador 3 debería proponer al menos 10 sustituyentes que consideren todas las propiedades fisicoquímicas que cubren el espacio multidimensional de los sustituyentes ( $\pi$ ,  $F$ ,  $R$ ,  $MR$ ,  $DH$ ,  $AH$ ), según la propuesta de Hansch-Leo. Los sustituyentes podrían ser:  $-H$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OC_6H_5$ ,  $-NHCOC_6H_5$ ,  $-OCH_3$ ,  $n-C_4H_8$ .

**Pregunta 3**  
Sin finalizar  
Puntúa como 2,00  
⚑ Marcar pregunta  
⚙ Editar pregunta

Tomando como referencia los siguientes potenciales fármacos

(1) (2) (3)

Indicar si los siguientes enunciados son verdaderos (V) o falsos (F)

Es de esperar que el potencial fármaco (3) sea el de mayor refractividad molar  F  V

El estiramiento en el infra-rojo del grupo éster del potencial fármaco (3) puede ser utilizado como un descriptor de parámetro electrónico para estudios QSAR  V  F

Es de esperar que el potencial fármaco (1) sea el de mayor lipofilia  V  F

La relación bilineal entre actividad biológica y lipofilia propuesta por Kubinyi es el resultado de la diferencia lipídica entre receptor y membranas y a la diferencia de volúmenes de fase acuosa y fases lipídicas  V  F

Es de esperar que el potencial fármaco (2) posea igual valor de LogP y de LogD  F  V

El  $pK_a$  del potencial fármaco (1) puede ser utilizado como un descriptor de parámetro hidrofóbico para estudios QSAR  F  V

- El primero enunciado es FALSO porque la refractividad molar está relacionada con el volumen, y el potencial fármaco con mayor volumen es de esperar que sea (1) ya que, comparado con los otros dos, tiene un grupo isopropilo (comparado con (2) y con (3)) y un grupo éster (comparado con (2)).

- El segundo enunciado es VERDADERO porque el estiramiento en el infra-rojo del grupo éster puede dar información sobre las características electrónicas de este sustituyente y por ende puede ser un parámetro electrónico para incluir en un estudio QSAR.

- El tercer enunciado es VERDADERO porque es de esperar que (1) posea la mayor lipofilia (explicación similar a la del primer enunciado).

- El cuarto enunciado es VERDADERO. Ver Teórico.

- El quinto enunciado es FALSO porque LogP y LogD son diferentes cuando el compuesto posee la capacidad de ionizarse (por influencia del pH) en disoluciones biológicas. El compuesto (2) posee un grupo ácido carboxílico y nitrógeno piridínico que se verán afectados en su capacidad de ionización según el pH.

- El sexto enunciado es FALSO porque el  $pK_b$  puede ser considerado un descriptor electrónico y NO un descriptor hidrofóbico.

**Pregunta 4**  
Se responderán  
Puntúa como 4.00  
Marcar pregunta  
Editar pregunta

Sobre una serie de 40 indoles e indazoles evaluados como agentes anti-inflamatorios (medidos a través de la dosis necesaria para disminuir el edema en pata de ratas por administración oral,  $IC_{50}$ ) se obtienen las siguientes QSAR:

**Ecuación 1**  
 $\log IC_{50} = 2.33 (\pm 0.32) + 0.8 (\pm 2.1) (\text{LogP})^2 - 0.6 (\pm 0.4) (\text{LogP}) + 0.44 (\pm 0.02) MR$   
 $n = 20, r^2 = 0.88, s = 0.02$   
20 outliers

**Ecuación 2**  
 $\log IC_{50} = 1.77 (\pm 0.02) + 1.23 (\pm 0.01) MR - 0.98 (\pm 0.01) I_{\text{indaz}}$   
 $n = 39, r^2 = 0.91, s = 0.01$   
1 outlier  
 $I_{\text{indaz}}$  adopta el valor 1 cuando el compuesto es derivado de indazol o adopta el valor 0 cuando es indol

**Ecuación 3**  
 $\log IC_{50} = 1.63 (\pm 0.01) + 1.12 (\pm 0.01) MR + 1.19 (\pm 0.02) Es$   
 $n = 40, r^2 = 0.999, s = 0.005$

En el espacio asignado o adjuntando un documento:  
1) Indique los errores o aciertos de cada una de las relaciones obtenidas.  
2) ¿Cuál tomaría como la mejor correlación para explicar la actividad biológica?

1) Se indicarán errores.

Ecuación 1:

Errores: i) La concavidad de la cuadrática de la lipofilia es INCORRECTA (tiene que ser la contraria); ii) Error muy alto en  $(\text{LogP})^2$  (ese término debería quitarse del análisis); iii) número muy alto de outliers (el 50 % de la población no es explicada por la ecuación); iv) LogP y MR pueden llegar a ser no-ortogonales.

Ecuación 2:

Es una ecuación correcta.

Ecuación 3:

Errores: i) MR y Es pueden llegar a ser no-ortogonales (quizás por ello los valores de  $r^2$  y  $s$  son mejores que en la ecuación 2).

2) Por lo explicado en la parte anterior la mejor correlación, de las tres analizadas, sería la ecuación 2.