

# HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA (Q.S.A.R.)

## PROGRAMA

### 1. HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS.

Generalidades.

1.1. Propiedades tipo-fármaco.

1.2. Estrategias para integrar propiedades tipo-fármaco en el proceso de descubrimiento de agentes bioactivos.

1.3. Optimización química del líder: Por ejemplo, i) ¿Cómo mejorar la biodisponibilidad oral? ii) ¿Cómo controlar la estabilidad metabólica? iii) ¿Cómo controlar la estabilidad plasmática? iv) ¿Cómo mejorar la penetración de la barrera hematoencefálica? v) ¿Cómo evitar la inhibición/inducción de las CYPs? vi) ¿Cómo evitar la interacción con hERG? vii) ¿Cómo prevenir la toxicidad?

### 2. DISEÑO DE SERIES.

2.1. Métodos de optimización directa.

2.2. Métodos de exploración completa del campo estructural.

### 3. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA 2D.

Antecedentes S.A.R. y Q.S.A.R. Trabajos de Ferguson, Hansch y Kubinyi.

3.1. Parámetros Biológicos. Respuesta biológica a dosis fija y a dosis variable.

3.2. Descriptores Físicoquímicos.

3.2.1. Descriptores hidrofóbicos. Coeficiente de reparto, constante de Hansch ( $\pi$ ). Determinación experimental y teórica de la hidrofobicidad.

3.2.2. Descriptores electrónicos. Constantes de Hammett ( $\sigma$ ), constantes de Taft ( $\sigma^*$ ,  $\sigma^0$ ), constantes de Charton, constantes de Swain-Lupton ( $F$  y  $R$ ). Otros descriptores: momento dipolar,  $pK_a$ , enlaces de hidrógeno, desplazamiento químico (RMN), frecuencias (IR).

3.2.3. Descriptores estéricos. Constante de Taft ( $E_s$ ), refractividad molar ( $M_R$ ), parámetros STERIMOL.

3.2.4. Variables indicadoras.

3.2.5. Otras variables independientes. Constantes de equilibrio o cinéticas, energía de HOMO, energía de LUMO, dureza, índices de conectividad, peso molecular, área, propiedades de la superficie molecular,  $\log D$ .

3.3. Parámetros Estadísticos. Parámetros en las ecuaciones de regresión: coeficiente de correlación, coeficientes de las variables, desviación estandar, errores estándar de los coeficientes, valores  $F$ .

3.4. Modelos Q.S.A.R. en Uso. 5.1. Aproximación extratermodinámica. 5.2. Aproximación *de novo*. 5.3. Elección de la mejor ecuación de correlación.

3.5. Otras Correlaciones. Relaciones estructura química-biodisponibilidad, estructura química-toxicidad.

### 4. Q.S.A.R. TRIDIMENSIONAL.

Generalidades.

4.1. Análisis Comparativo de Campos Moleculares.

4.2. Determinación de farmacóforos.

## 5. REDES NEURONALES EN EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS.

Generalidades.

## 6. EJEMPLOS Y EJERCICIOS.

---

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS Q.S.A.R., V. J. Martínez Merino, Publicación de la *Nafarroako Unibertsitate Publikoa*, **1991**.
- 2) DISEÑO DE MEDICAMENTOS, Publicación de la *Real Academia de Farmacia (España)*, Coordinador: A. Mosqueira Toribio, Farmaindustria, **1994**.
- 3) EXPLORING QSAR. FUNDAMENTALS AND APPLICATIONS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, C. Hansch, A. Leo, Ed. American Chemical Society, Washington, **1995**.
- 4) QUÍMICA MEDICINAL, AS BASES MOLECULARES DA AÇÃO DOS FÁRMACOS, E. J. Barreriro, C. A. Manssour Fraga, Artmed Ed., **2001**.
- 5) DRUG-LIKE PROPERTIES: CONCEPTS, STRUCTURE DESIGN AND METHODS FROM ADME TO TOXICITY OPTIMIZATION, E. H. Kerns, L. Di, Academic Press, New York, **2008**.
- 6) LEAD OPTIMIZATION FOR MEDICINAL CHEMISTS: PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF FUNCTIONAL GROUPS AND ORGANIC COMPOUNDS, F. Zaragoza, John Wiley & Sons, **2012**.

---

### CRONOGRAMA

- Clase 1:** Duración: 4 h, Tema 1  
**Clase 2:** Duración: 4 h, Tema 2 y Tema 3.1  
**Clase 3:** Duración: 3 h, Tema 3.2  
**Clase 4:** Duración: 3 h, Tema 3.3, 3.4 y 3.5  
**Clase 5:** Duración: 3 h, Tema 4  
**Clase 6:** Duración: 3 h, Tema 5  
**Clase 7:** Duración: 3 h, práctico de ejercicios  
**Clase 8:** Duración: 3 h, práctico de ejercicios  
**Clase 9:** Duración: 3 h, práctico de ejercicios  
**Clase 10:** Duración: 3 h, práctico de ejercicios  
**Clase 11:** Duración: 3 h, práctico de ejercicios

---

### CARGA HORARIA

**TEÓRICO**, 20 HORAS, **PRÁCTICO**, 15 HORAS.

---

## **SISTEMA DE GANANCIA**

Parcial final: 80 %

Asistencia a prácticos: 15 %

Asistencia a teóricos: 5 %

Se exonerará el curso con 61% o más

Con menos de 61 % se deberá rendir examen

El examen se aprobará con 61 % o más