

ÍNDICE

Prólogo	9
La Química Farmacéutica	9
Bibliografía fundamental	13
Bibliografía complementaria.....	13
1. Acetilcolina	15
Objetivos	15
Transmisión nerviosa a través de la sinapsis.....	15
Sistema nervioso colinérgico: receptores muscarínico y nicotínico	17
Fármacos agonistas directos	20
Modificaciones moleculares de AcC.....	21
Modificaciones en la sal de amonio.....	21
Modificaciones del puente etilénico	22
Modificaciones del grupo aciloxi	23
Participación de grupo vecino.....	23
Efectos electrónicos	24
Síntesis de la metacolina y del betanecol.....	24
Muscarínicos derivados de otros modelos	25
Usos clínicos de los agonistas colinérgicos.....	25
Agonistas muscarínicos	25
Agonistas nicotínicos.....	26
Antagonistas muscarínicos. Efectos clínicos	26
Usos clínicos	26
Antagonistas muscarínicos.....	26
Atropina.....	26
Hioscina.....	27
Análogos estructurales basados en la atropina	28
Principales anticolinérgicos de síntesis. Relaciones estructura-actividad.....	29
Antimuscarínicos M2.....	30
Fármacos antagonistas sobre los receptores nicotínicos.....	31
Decametonio y suxametonio	33

Atracurio	34
Anticolinesterasas y acetilcolinesterasa	36
Efecto de las anticolinesterasas	36
Centro activo de la acetilcolinesterasa	36
Mecanismo de la hidrólisis	37
Fármacos anticolinesterásicos	38
Carbamatos	38
Fisostigmina	38
Mecanismo de la hidrólisis	39
Análogos de fisostigmina	40
Miotina	40
Neostigmina	40
Compuestos organofosforados	41
Gases neurotóxicos	42
Insecticidas	43
Pralidoxima: un antídoto de los derivados organofosforados	44
Métodos de reconocimiento estructural de éteres	45
2. Noradrenalina	47
Objetivos	47
Introducción	47
Sinapsis adrenérgica	48
Fármacos de acción sobre la biosíntesis. Falsos transmisores	48
Fármacos que afectan a la liberación de la noradrenalina almacenada	50
Mecanismo de actuación de las MAOs	52
Adrenérgicos indirectos	53
Inhibidores de la cetecol- <i>O</i> -metiltransferasa (COMT)	55
Adrenérgicos directos (agonistas postsinápticos)	56
Bloqueadores adrenérgicos β	61
Bloqueantes adrenérgicos α	65
Benzodioxanos y otros heterociclos de síntesis. Imidazolininas	66
3. Dopamina	69
Objetivos	69
Introducción: Antiparkinsonianos relacionados con la acción o liberación de la dopamina	69
Análogos conformacionalmente restringidos de la dopamina	70
Agonistas directos	71
Inhibidores de la MAO y de la COMT	74
Fármacos capaces de provocar la liberación de dopamina de los lugares neuronales periféricos, a nivel presináptico	75
Otros agonistas dopaminérgicos	75
Antagonistas dopaminérgicos	76

Neurolépticos tricíclicos: Fenotiazinas y Tioxantenos	76
Síntesis del sistema tricíclico	77
Reacción de sulfuración (o de tionación)	77
Síntesis de Ullmann	78
Transposición de Smiles	79
Farmacóforo de los neurolépticos tricíclicos	80
Butirofenonas y análogos	82
<i>orto</i> -Metoxibenzamidas (Ortopramidas).....	85
4. Serotonina e inhibidores de la recaptación de aminas biógenas	87
Objetivos	87
Introducción	87
Inhibidores de la recaptación: Antidepresivos tricíclicos	88
Inhibidores de la MAO (iMAO)	89
Serotonina	91
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	92
Acción directa sobre los receptores serotoninérgicos.....	92
Agonistas 5-HT _{1D} . Fármacos antimigraña	93
Sumatriptán y otros triptanes	93
Agonistas 5-HT _{1A}	96
Antagonistas 5-HT ₃	97
Resumen	98
5. Aminoácidos como neurotransmisores	99
Objetivos	99
Introducción	99
Aminoácidos inhibidores: ácido γ -aminobutírico (GABA).....	100
Moduladores presinápticos.....	100
Inhibidores de enzimas que tienen al fosfato de piridoxal como cofactor. 101	
Moduladores postsinápticos	104
Benzodiazepinas	105
Mecanismo de la transposición a 1,4-benzodiazepinas	107
Mecanismo de la hidrólisis metabólica del clordiazepóxido	107
Benzodiazepinas de segunda generación	108
Relaciones estructura-actividad.....	110
Anillo A	110
Anillo B	110
Anillo C	111
Otros anillos (fusión de nuevos anillos).....	111
Fijación de estructuras esteroídicas al GABA _A	112
Otros fármacos relacionados con las benzodiazepinas	112
Ácidos barbitúricos	113

Química y mecanismos de reacción de ensayos rápidos para drogas	
de abuso y sus precursores químicos	115
Identificación del diazepam y de otras benzodiazepinas.....	116
Identificación de barbitúricos	116
6. Péptidos como neurotransmisores: Hipnoanalgésicos.....	117
Objetivos	117
Introducción.....	117
Morfina	118
Relaciones estructura-actividad de la morfina.....	118
El grupo fenólico OH	118
El alcohol en 6.....	119
El doble enlace en 7-8	120
El grupo <i>N</i> -metilo	120
El anillo aromático y el puente éter	121
Estereoquímica.....	121
Desarrollo de análogos de la morfina. Estrategias	123
Extensión del fármaco	123
Simplificación o disección del fármaco	126
Eliminación del anillo E (de piperidina).....	126
Eliminación del anillo D	127
Conclusiones	127
Eliminación de los anillos C y D	128
Conclusiones	129
Eliminación de los anillos B, C y D	129
Conclusiones	131
Eliminación de los anillos B, C, D y E	131
Aumento de la rigidez.....	132
Receptores analgésicos múltiples	135
Receptor μ (μ).....	135
Receptor kappa (κ).....	135
Receptor delta (δ).....	135
Agonistas y antagonistas	136
Encefalinas y endorfinas.....	138
Análogos de encefalinas	138
Métodos de reconocimiento estructural. Identificación de la morfina.....	139
Identificación de la morfina, codeína, heroína	139
Identificación de la metadona.....	141
Identificación de la anfetamina/metanfetamina	142
7. Histamina y antihistamínicos	143
Objetivos	143
Histamina	143

Antihistamínicos H ₁ : síntesis y REAs	146
Antihistamínicos H ₁ de segunda generación	150
Cimetidina: Ejemplo de un enfoque racional en el diseño de un fármaco	152
Comienzos: terapia ulcerosa en 1964.....	153
Dos receptores histamínicos.....	154
Buscando un líder: histamina	154
Buscando un líder: N ^α -Guanilhistamina	155
La teoría de la quelación	159
De un agonista parcial a un antagonista – El desarrollo de la burimamida	161
Desarrollo de la metiamida.....	161
Desarrollo de la cimetidina.....	163
Metabolismo de la cimetidina	166
Síntesis de la cimetidina.....	166
Isómeros conformacionales de la cimetidina	168
Desolvatación	169
Desarrollo del grupo ceténaminal (o diaminonitroetileno)	170
Variación del anillo de imidazol – ranitidina	173
Resumen del diseño de la cimetidina	174
Comparación entre los antagonistas H ₁ y H ₂	174
8. Inhibidores enzimáticos farmacodinámicos I	177
Objetivos	177
Introducción	177
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	178
La ruta renina-angiotensina	181
Antagonistas de la angiotensina II. Estudios cristalográficos de rayos X	182
9. Inhibidores enzimáticos farmacodinámicos II.....	187
Objetivos	187
Introducción	187
Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	191
Ácidos arilacéticos o “fenacos”	191
Ácidos arilpropiónicos o “profenos”	193
Naproxeno	194
Ácidos N-arilantranílicos o “fenamatos”	194
Enoles (oxicams)	195
Inhibidores selectivos de la COX-2: Coxibs	196

10. Diseño de fármacos que actúan sobre el transporte a través de membranas celulares	201
Objetivos	201
Diseño de fármacos que actúan sobre el transporte a través de membranas celulares	201
Canales de sodio que dependen de potencial	202
Anestésicos locales.....	203
Relaciones estructura-actividad en anestésicos locales.....	205
Propiedades fisicoquímicas y modo de acción	206
Canales de calcio que dependen de potencial	207
Bloqueadores de canales de iones calcio: Familias estructurales	207
1,4-Dihidropiridinas	208
Agentes que actúan como activadores de los canales de K ⁺	209
Inhibidores de ATPasa H ⁺ /K ⁺ . Fármacos antiúlceras	211