

## ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	<b>9</b>
Objetivos globales de las asignaturas QFI y QFII .....	9
Bibliografía fundamental .....	10
Bibliografía complementaria.....	11
<b>1. Conceptos básicos en química farmacéutica.....</b>	<b>13</b>
Objetivos .....	13
Conceptos básicos y fines de la Química Farmacéutica.....	13
Desarrollo histórico de la QF .....	16
Patentes .....	17
Carácter multidisciplinar de esta disciplina.....	18
Origen de los fármacos.....	20
Otras definiciones .....	20
Clasificación de los fármacos .....	21
Proceso de descubrimiento de un fármaco .....	21
Fases de los estudios clínicos.....	22
<b>2. Nomenclatura de fármacos.....</b>	<b>25</b>
Objetivos .....	25
Nomenclatura de los fármacos.....	25
Nombres químicos sistemáticos.....	26
Hidrocarburos policíclicos condensados.....	30
Hidrocarburos bicíclicos .....	30
Sistemas con puente .....	30
Sistemas bicíclicos con heteroátomos .....	31
Sistemas monoespiránicos .....	33
Heterociclos .....	34
Heterociclos condensados .....	39
Numeración de heterociclos condensados .....	40
Criterios para la elección del heterociclo base .....	40

<b>3. Búsqueda de prototipos o cabezas de serie.....</b>	<b>45</b>
Objetivos .....	45
Descubrimiento tradicional y actual de nuevos fármacos .....	45
Cribado de productos naturales.....	46
Fármacos existentes utilizados como líderes.....	49
Aislamiento e identificación de metabolitos de los fármacos .....	51
Ejemplos de serendipia.....	51
Síntesis planificadas de compuestos químicos nuevos	
sobre bases racionales .....	53
Aislamiento y purificación.....	53
Determinación estructural.....	54
<b>4. Optimización de prototipos .....</b>	<b>55</b>
Objetivos .....	55
Manipulación molecular .....	55
Finalidad.....	55
Estrategias.....	56
Variación estructural modulativa.....	56
Vinilología .....	56
Introducción o sustitución de grupos voluminosos no polares .....	58
Isostería y bioisostería.....	59
Replicación disyuntiva .....	64
Replicación conjuntiva.....	66
Peptidomiméticos.....	66
<b>5. Las dianas biológicas y los receptores para fármacos.....</b>	<b>69</b>
Objetivos .....	69
Receptor de membrana .....	69
Afinidad y actividad intrínseca. Agonistas y antagonistas .....	70
Tipos de receptores.....	71
Canales iónicos.....	71
Receptores con actividad catalítica intrínseca.....	72
Receptores ligados a proteínas G.....	73
Receptores intracelulares.....	74
Tipos de enlaces.....	74
Enlace hidrofóbico.....	77
Hipotético receptor y neurotransmisor .....	78
Proteína receptora situada en la membrana celular.....	79
Posibles agonistas.....	80
Estructuras que poseen un número menor de grupos que pueden	
unirse al lugar de unión del receptor.....	80
Molécula con los grupos de unión en posiciones incorrectas.....	81

Interacciones entre el neurotransmisor hipotético y su imagen especular con el lugar de unión del receptor.....	81
Tamaño y forma .....	82
Conformación y actividad: uso de análogos rígidos.....	82
Configuración y actividad: diferencia entre enantiómeros .....	85
<b>6. Diseño de fármacos cuantitativo: parámetros y relaciones</b>	
<b>cuantitativas estructura-actividad .....</b>	<b>87</b>
Objetivos .....	87
Introducción .....	87
Parámetros electrónicos.....	88
Interpretación de las constantes de Hammett .....	89
Parámetros hidrofóbicos: Coeficiente de reparto y constante de sustituyente.....	90
Parámetros estéricos .....	92
Diagrama de Craig.....	93
Ecuación de Hansch.....	94
Ejercicios .....	95
Modelo QSAR 3D .....	98
Ventajas del CoMFA sobre el QSAR tradicional .....	100
Problemas potenciales de CoMFA.....	101
<b>7. Procesos metabólicos en los fármacos: otras metodologías</b>	
<b>disponibles en el descubrimiento de nuevos fármacos .....</b>	<b>103</b>
Objetivos .....	103
Estudios de metabolismo y su uso en el descubrimiento de nuevos Fármacos .....	103
Absorción.....	104
Reglas de Lipinski .....	105
Metabolismo.....	106
Reacciones en fase I.....	107
Reacciones de oxidación.....	107
Reacciones de reducción.....	110
Reacciones de hidrólisis.....	110
Reacciones en fase II .....	111
Reacciones de conjugación .....	111
Reacciones de conjugación con el glutatión.....	113
Concepto de profármaco.....	115
Modulación del metabolismo de fármacos .....	117
Supresión de los procesos metabólicos .....	117
Promoción del metabolismo no oxidativo .....	118

<b>8. Inhibición enzimática: inhibidores de la biosíntesis</b>	
<b>de la pared celular .....</b>	<b>121</b>
Objetivos .....	121
Introducción .....	121
Antibióticos.....	122
Penicilinas.....	122
Estructura de las penicilinas.....	122
Diversas penicilinas.....	123
Propiedades de la penicilina G.....	124
Relaciones estructura-actividad de penicilinas.....	125
Sensibilidad a los ácidos de la penicilina G.....	125
Tensión del anillo.....	126
El grupo carbonilo altamente reactivo del sistema de $\beta$ -lactama ....	126
Influencia de la cadena lateral acíclica (participación de grupo vecino) .....	127
Afrontando el problema de la sensibilidad a los ácidos.....	127
Penicilinas sensibles a las $\beta$ -lactamasas.....	128
Afrontando el problema de la sensibilidad a las $\beta$ -lactamasas.....	128
Resistencia a las penicilinas.....	130
Barrera de permeabilidad.....	131
Altos niveles del enzima transpeptidasa .....	132
Presencia de $\beta$ -lactamasas.....	132
Afrontando el problema del espectro de acción estrecho .....	132
Cefalosporinas.....	134
Propiedades de la cefalosporina C .....	136
REAs de la cefalosporina C .....	136
Análogos de la cefalosporina C por variación de la cadena lateral 7-acilamínica.....	137
Análogos de la cefalosporina C por variación de la cadena lateral 3-acetoximetílica .....	138
Síntesis de cefalosporinas 3-metiladas.....	139
Nota aclaratoria .....	139
Resumen de las propiedades de las cefalosporinas.....	140
Ácido clavulánico (Beechams, 1976) .....	140
Mecanismo de acción de penicilinas y cefalosporinas .....	142
Iniciación al análisis de fármacos.....	144
Métodos de reconocimiento estructural de penicilinas y cefalosporinas .....	145
<b>9. Inhibición enzimática: otros agentes antibacterianos.....</b>	<b>147</b>
Objetivos .....	147
Introducción .....	147
Relaciones estructura-actividad (REAs) .....	148

Análogos de sulfanilamidas .....	148
Aplicaciones de las sulfonamidas .....	149
Mecanismo de acción .....	150
Síntesis de sulfonamidas.....	152
Ejemplos de otros antimetabolitos.....	153
Trimetoprim.....	153
Agentes antibacterianos que afectan a la síntesis proteica.....	153
Rifamicinas.....	154
Aminoglicósidos .....	154
Tetraciclinas.....	155
Cloranfenicol .....	155
Eritromicina.....	156
Aminoacridinas.....	157
1,8-Naftiridina y fluoroquinolonas .....	159
<b>10. Inhibición enzimática: Inhibidores de la biosíntesis de bases</b>	
<b>nitrogenadas .....</b>	<b>163</b>
Objetivos .....	163
Introducción .....	163
Enzimas y coenzimas.....	163
Ácidos nucleicos.....	164
Inhibidores de timidilato sintasa.....	165
Ácido tetrahidrofólico .....	165
5-Fluorouracilo .....	167
Inhibidores de la DHFR.....	170
Inhibidores de tirosina quinasa.....	171
Estructura de los receptores de tirosina quinasa .....	172
Mecanismos de activación del receptor EGF de tirosina quinasa.....	173
Ejemplo de un inhibidor de quinasa de uso clínico (gefitinib).....	173
Antivirales.....	175
Antivirales inhibidores de polimerasas de ADN y de otros enzimas....	176
<b>Índice analítico .....</b>	<b>179</b>