

FUNDAMENTOS DE QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Departamento de Farmacología, Toxicología
y Química Terapéutica

Índice general

Prólogo a <i>Química farmacéutica I</i> (tomo 1)	13
Prólogo a <i>Fundamentos de química farmacéutica I</i>	15
 BLOQUE I INTRODUCCIÓN	
TEMA 1. INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA FARMACÉUTICA	19
1.1. Objeto de la química farmacéutica y conceptos básicos	19
1.2. Nomenclatura de fármacos	20
TEMA 2. INTRODUCCIÓN A LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS: CONCEPTOS PREVIOS	24
2.1. Enantiotopía y diastereotopía	24
2.2. Estados de transición enantiomórficos y diastereomórficos. Notaciones pro- <i>R</i> /Pro- <i>S</i> y <i>re</i> / <i>si</i>	27
2.3. Adiciones de nucleófilos a compuestos carbonílicos con caras diastereotópicas: Regla de Cram.	31
2.4. Aplicación de estos conceptos a la interpretación de transformaciones bioquímicas	31
TEMA 3. ENANTIÓMEROS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA	34
3.1. Enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor	34
3.1.1. El distómero da lugar a metabolitos con efectos secundarios	35
3.1.2. El distómero no presenta serios efectos secundarios	36
3.1.3. El distómero presenta efectos secundarios indeseables	37
3.1.4. Ambos enantiómeros tienen un valor terapéutico diferente	37
3.1.5. La combinación de ambos enantiómeros presenta ventajas terapéuticas	38
3.1.6. Inversión de quiralidad metabólica: ácidos α -arilpropiónicos	38
3.2. Enantioselectividad en las interacciones de otros productos bioactivos	40
3.2.1. Ácidos α -ariloxipropiónicos (herbicidas)	40
3.2.2. Insecticidas piretroides	41
3.2.3. Fungicidas	42
3.2.4. Quiralidad y sentido del gusto	43
TEMA 4. SÍNTESIS DE COMPUESTOS ENANTIOPUROS: METODOLOGÍA Y EJEMPLOS REPRESENTATIVOS	44
4.1. Introducción	44
4.1.1. Procedimientos para la preparación de compuestos enantiopuros	45
4.2. Separación de racematos	45
4.2.1. Cristalización preferencial	45
4.2.2. Cristalización vía diastereómeros	46
4.2.3. Resolución cinética	51

4.2.3.1. Resolución cinética enzimática	51
4.2.3.2. Resolución cinética química	54
4.3. Síntesis asimétrica a partir de productos del «pool de quiralidad»	56
4.3.1. El compuesto del «pool de quiralidad» se integra en el producto deseado. Utilización de sintones quirales.....	57
4.3.2. El producto del «pool de quiralidad» no se integra en el producto deseado pudiendo recuperarse: uso de auxiliares quirales en procesos de transferencia de quiralidad.....	58
4.4. Síntesis asimétrica catalítica a partir de sustratos proquirales	59
TEMA 5. PRINCIPIOS GENERALES DE LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS	61
5.1. Síntesis total y síntesis parcial	61
5.2. Análisis retrosintético	62
5.3. Síntesis lineal y síntesis convergente	63
5.4. Quimioselectividad, regioselectividad, estereoselectividad y estereoespecificidad.....	63
5.5. Grupos protectores.....	66
5.5.1. Protección de grupo carbonilo	67
5.5.2. Protección de grupo hidroxilo.....	67
5.5.3. Protección de grupo amino	72

BLOQUE II

SÍNTESIS DE FÁRMACOS ALIFÁTICOS Y ALIFÁTICO-AROMÁTICOS

TEMA 6. SÍNTESIS DE ARILALQUILAMINAS, ARILETANOLAMINAS, DIARILOXIALQUILAMINAS, ARILOXIPROPANOLAMINAS, ÁCIDOS α-ARILACÉTICOS, ÁCIDOS α-ARILPROPIÓNICOS, ÁCIDOS ARILOXIISOBUTÍRICOS, ÁCIDOS ARILOXIACÉTICOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS	77
6.1. Síntesis de ariletilaminas	77
6.1.1. Fármacos con estructura de ariletilamina.....	77
6.1.2. Dopamina.....	80
6.1.3. Anfetamina	81
6.1.4. Prenilamina, fenfluramina y mebeverina	83
6.1.5. Anfetaminilo	84
6.1.6. Clorfentermina	84
6.1.7. Tranilcipromina	85
6.1.8. Verapamilo.....	86
6.2. Síntesis de fármacos con estructura de 1-aril-2-aminoetanol («ariletanolaminas»)....	88
6.2.1. Fármacos con estructura de 1-aril-2-aminoetanol	88
6.2.2. Octopamina	92
6.2.3. Albuterol	93
6.2.4. Clorprenalina.....	93
6.2.5. Epinefrina.....	94
6.2.6. Carbuterol	94
6.2.7. Metaraminol.....	95
6.3. Síntesis de 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles («ariloxipropanolaminas»)	96
6.3.1. Fármacos con estructura de ariloxipropanolamina.....	96
6.3.2. Enlaces clave en el análisis retrosintético de las ariloxipropanolaminas.....	99
6.3.3. Propranolol.....	100

6.3.4. Bevantolol.....	100
6.3.5. (S)-Levobunolol.....	101
6.4. Síntesis de 3-arilpropilaminas	103
6.4.1. Metadona.....	104
6.4.2. Acetato de metadilo.....	105
6.4.3. Clorfeniramina.....	106
6.4.4. Propoxifeno.....	107
6.4.5. Biperideno.....	110
6.4.6. Triprolidina.....	110
6.4.7. Tolpropamina.....	111
6.4.8. Tipepidina.....	112
6.5. Síntesis de diarilmetoxialquilaminas	113
6.5.1. Doxilamina.....	114
6.5.2. Clemastina.....	115
6.6. Síntesis de ácidos α-arilacéticos	117
6.6.1. Análisis retrosintético de ácidos α -arilacéticos.....	119
6.6.2. Alclofenaco.....	120
6.6.3. Ibufenaco.....	120
6.6.4. Diclofenaco sódico.....	120
6.6.5. Síntesis de derivados de ácidos α -arilacéticos: bufexamaco y aceclofenaco.....	121
6.7. Síntesis de ácidos α-arilpropiónicos	122
6.7.1. Análisis retrosintético de ácidos α -arilpropiónicos.....	124
6.7.2. Ibuprofeno.....	124
6.7.3. Fenoprofeno.....	126
6.7.4. Naproxeno.....	126
6.7.5. Síntesis de derivados de ácidos α -arilpropiónicos: piketoprofeno.....	126
6.8. Fármacos con estructura de ácidos ariloxiacéticos	127
6.8.1. Ciprofibrato.....	128
6.8.2. Clinofibrato.....	128
6.8.3. Bezafibrato.....	129
6.8.4. Síntesis de derivados de los ácidos fíbricos.....	129
6.8.5. Obtención de ácidos ariloxiacéticos.....	130

BLOQUE III

SÍNTESIS DE FÁRMACOS HETEROCÍCLICOS

TEMA 7. SÍNTESIS DE FÁRMACOS QUE CONTIENEN SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

NO AROMÁTICOS	133
7.1. Síntesis de fármacos con estructura de 1,2-diamina y de piperazina	133
7.1.1. Fármacos antihistamínicos con estructura de 1,2-diamina y de piperazina.....	133
7.1.2. Cloropiramina.....	138
7.1.3. Clorciclizina.....	140
7.1.4. Cinarizina.....	140
7.2. Síntesis de butirofenonas neurolépticas	141
7.2.1. Butirofenonas neurolépticas relacionadas con la piperidina.....	141
7.2.2. Benperidol.....	142
7.2.3. Droperidol.....	144
7.2.4. Trifluoperidol.....	144

7.2.5. Pipamperona.....	145
7.2.6. Spiperona	146
7.3. Síntesis de analgésicos opioides derivados de la piperidina	147
7.3.1. Analgésicos opioides derivados de la piperidina	147
7.3.2. Alfaprodina	148
7.3.3. Fentanilo	149
7.3.4. Lofentanilo.....	149
7.3.5. Alfentanilo.....	151
7.3.6. Anileridina	152
7.3.7. Cetobemidona.....	153
7.4. Síntesis de otros fármacos piperidínicos.....	154
7.4.1. Otros fármacos piperidínicos	154
7.4.2. Bamipina	159
7.4.3. Bepotastina.....	159
7.4.4. Budipina.....	163
7.4.5. Difenoxilato	163
7.4.6. Donepezilo	165
7.4.7. Fenspirida	169
7.4.8. Fluspirileno.....	170
7.4.9. Levocabastina.....	172
7.4.10. Loperamida	175
7.4.11. Lubeluzol	177
7.4.12. Penfluridol	178
7.4.13. Terfenadina	179
7.4.14. Xaliprodeno	180
7.5. Síntesis de fármacos relacionados con el ácido barbitúrico.....	182
7.5.1. Derivados cíclicos de la urea: fármacos derivados del ácido barbitúrico	182
7.5.2. Análisis retrosintético de barbituratos	183
7.5.3. Amobarbital.....	184
7.5.4. Hexobarbital	184
7.5.5. Fenobarbital.....	186
7.5.6. Mefobarbital	186
7.5.7. Eterobarb	186
7.5.8. Síntesis de tiobarbituratos: síntesis de tiamilal.....	187
7.6. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas antihipertensivas.....	187
7.6.1. Fármacos con estructura de 1,4-dihidropiridina.....	187
7.6.2. Nifedipina.....	189
7.6.3. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas no simétricas: nitrendipina	190
7.6.4. Efonidipina	190

TEMA 8. SÍNTESIS DE FÁRMACOS QUE CONTIENEN SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

AROMÁTICOS NO CONDENSADOS	192
8.1. Nitrofuranos	192
8.1.1. Nitrofuranos antibacterianos representativos.....	192
8.1.2. Nifuratel	193
8.1.3. Nitrofural	195
8.1.4. Nifurtimox	195
8.1.5. Nifurzida.....	196

8.2. Síntesis de sulfonamidas antibacterianas	197
8.2.1. Sulfonamidas representativas.....	197
8.2.2. Sulfaleno	200
8.2.3. Sulfatiazol	200
8.2.4. Sulfabenzamida.....	201
8.2.5. Sulfaguanidina	201
8.2.6. Sulfametrol	201
8.2.7. Sulfasalazina.....	201
TEMA 9. SÍNTESIS DE FÁRMACOS HETEROPOLICÍCLICOS CONDENSADOS	203
9.1. Síntesis de antihistamínicos y antipsicóticos derivados de la fenotiazina.....	203
9.1.1. Fármacos antihistamínicos y antipsicóticos derivados de la fenotiazina	203
9.1.2. Análisis retrosintético de las fenotiazinas	206
9.1.3. Obtención de núcleos fenotiazínicos a partir de anilinas	207
9.1.4. Prometazina	208
9.1.5. Tioridazina	208
9.1.6. Metoxipromazina.....	210
9.1.7. Carfenazina.....	210
9.2. Síntesis de antipsicóticos derivados de tioxanteno	211
9.2.1. Antipsicóticos derivados del tioxanteno	211
9.2.2. Clorprotixeno.....	212
9.2.3. Clopenthixol.....	214
9.2.4. Flupentixol	214
9.3. Síntesis de antidepresivos tricíclicos	215
9.3.1. Antidepresivos tricíclicos.....	215
9.3.2. Loxapina.....	217
9.3.3. Doxepina.....	220
9.3.4. Dibenzepina	221
9.3.5. Clozapina.....	222
9.3.6. Amitriptilina.....	224
9.3.7. Ciproheptadina.....	226
9.3.8. Protriptilina.....	227
9.3.9. Imipramina.....	228
9.3.10. Desipramina y lofepramina.....	229
9.3.11. Opipramol	230
9.3.12. Melitraceno.....	230
9.3.13. Dimetacrina	231
9.4. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas y compuestos relacionados	231
9.4.1. 1,4-benzodiazepinas y compuestos relacionados	231
9.4.2. Diazepam	234
9.4.3. Flunitrazepam	237
9.4.4. Prazepam.....	238
9.4.5. Clorazepato potásico.....	238
9.4.6. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas con un grupo hidroxilo o derivado en C-3: camazepam	239
9.4.7. Triazolam	240
9.4.8. Síntesis de benzodiazepinas con un anillo fusionado en C-4 y C-5: ketazolam, flutazolam y cloxazolam.....	241

9.5. Quinolinas antisépticas y antimaláricas	243
9.5.1. Fármacos quinolónicos representativos	243
9.5.2. Síntesis de quinolinas.....	248
9.5.2.1. <i>Síntesis de Skraup</i>	249
9.5.2.2. <i>Síntesis de Combes y de Conrad-Limpach-Knorr</i>	250
9.5.3. Reactividad de la quinolina	251
9.5.4. Amodiaquina	253
9.5.5. Cloroquina	255
9.5.6. Primaquina	255
9.5.7. Clorquinaldol.....	256
9.5.8. Clioquinol	257
9.5.9. Mefloquina	257
9.5.10. Pefloxazina.....	258
9.5.11. Ácido oxolínico.....	260
9.5.12. Ácido nalidíxico	261
9.5.13. Ciprofloxacina.....	261
9.5.14. Ofloxacina.....	262
9.5.15. Cincocaína	264

ANEXO. MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

1. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE AMINAS.....	267
1.1. Métodos reductivos para obtener aminas primarias	267
1.1.1. Reducción de nitrocompuestos.....	267
1.1.2. Reducción de nitrilos.....	268
1.1.3. Reducción de azidas.....	269
1.1.4. Reducción de oximas e hidrazonas.....	270
1.2. Métodos reductivos para obtener aminas primarias, secundarias o terciarias.....	271
1.2.1. Reducción de amidas	271
1.2.2. Reducción de imidas	272
1.2.3. Reducción de iminas	273
1.2.4. Aminación reductiva.....	273
1.3. Métodos para obtener aminas primarias, secundarias o terciarias utilizando reacciones de alquilación.....	276
1.3.1. Alquilación de aminas	276
1.3.2. Síntesis de Gabriel.....	279
1.3.3. Adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.....	280
1.3.4. Reacción de Ritter.....	280
1.3.5. Obtención de diarilaminas por sustitución nucleófila aromática.....	281
1.4. Métodos para obtener aminas utilizando reacciones de transposición.....	284
1.4.1. Transposición de Beckmann	284
1.4.2. Transposición de Hofmann	285
1.4.3. Transposición de Curtius.....	286
2. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE ALCOHOLES.....	286
2.1. A partir de alquenos por adiciones electrófilas.....	286

2.2. A partir de haluros de alquilo por sustitución nucleófila.....	287
2.3. A partir de reactivos organometálicos	288
2.4. A partir de epóxidos y otros nucleófilos.....	290
2.5. Métodos reductivos	291
2.6. Métodos hidrolíticos	294
2.7. Métodos para la obtención de 1,2-dioles (pinacoles)	294
3. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE ÉTERES	297
3.1. Síntesis de éteres de Williamson	297
3.2. Síntesis de éteres diarílicos por sustitución nucleófila aromática	298
3.3. Síntesis de éteres por deshidratación de alcoholes	299
3.4. Metilación de alcoholes con diazometano	299
4. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE HALUROS	300
4.1. Obtención de haluros de alquilo a partir de alcoholes	300
4.2. Halogenación bencílica y alílica	301
4.3. Halogenación en posición α de cetonas.....	301
4.4. Halogenación de alcanos y alquenos	302
5. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS	302
5.1. Métodos oxidativos	302
5.1.1. Ozonólisis reductiva de alquenos	302
5.1.2. Oxidación de alcoholes primarios a aldehídos y de alcoholes secundarios a cetonas.....	304
5.1.3. Ruptura oxidativa de 1,2-dioles (pinacoles).....	306
5.2. Hidratación de alquinos.....	306
5.2.1. Hidroboración-oxidación de alquinos terminales	306
5.2.2. Hidratación Markovnikov	307
5.3. Métodos reductivos	307
5.3.1. Reducción de Rosemund	307
5.3.2. Reducción de ésteres, amidas y nitrilos.....	307
5.4. Preparación de cetonas por adición de reactivos organometálicos a derivados de ácido carboxílico	308
5.4.1. A partir de nitrilos	308
5.4.2. A partir de ácidos carboxílicos	309
5.4.3. A partir de cloruros de acilo y organocupratos	309
5.5. Métodos de obtención de arilcetonas.....	309
6. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	311
6.1. Métodos oxidativos	311
6.1.1. A partir de alcoholes primarios	311
6.1.2. A partir de aldehídos	312
6.1.3. A partir de cetonas metílicas: reacción del haloformo	312
6.1.4. A partir de alquenos	313
6.1.5. A partir de alquilbencenos	313
6.2. Métodos hidrolíticos	313
6.3. Otros métodos de obtención de ácidos carboxílicos	314
6.3.1. Síntesis malónica.....	314

6.3.2. Reacción de reactivos organometálicos con dióxido de carbono.....	314
6.3.3. Homologación de Arndt-Eistert.....	315
6.3.4. Reacción de Willgerodt-Kindler.....	315
6.3.5. Síntesis de Kolbe-Schmitt	316
7. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDOS	316
7.1. Métodos de obtención de haluros de acilo	316
7.2. Métodos de obtención de anhídridos	316
7.3. Métodos de obtención de ésteres	317
7.3.1. Esterificación de Fischer.....	317
7.3.2. Por reacción de un cloruro de acilo con un alcohol	317
7.3.3. Por reacción de un anhídrido de ácido con un alcohol	317
7.3.4. Por reacción de un anión carboxilato con un halogenuro de alquilo.....	318
7.3.5. Por esterificación de un ácido carboxílico con diazometano.....	318
7.4. Métodos de obtención de amidas	319
7.4.1. Por reacción de un cloruro de acilo con una amina	319
7.4.2. Por reacción de un anhídrido de ácido con una amina.....	319
7.4.3. Por reacción de un ácido carboxílico con una amina	320
7.4.4. Por reacción de un éster con una amina	320
7.4.5. Por hidrólisis parcial de un nitrilo	320
7.4.6. Por reacción de Ritter	321
7.5. Métodos de obtención de nitrilos.....	321
7.5.1. A partir de halogenuros de alquilo por sustitución nucleófila	321
7.5.2. Por deshidratación de amidas o de aldoximas	322
7.5.3. Síntesis de α -aminonitrilos y de cianhidrinas (α -hidroxinitrilos)	322
7.6. Obtención de imidas	323
7.7. Métodos de obtención de carbamatos	323
7.7.1. A partir de alcoholes.....	323
7.7.2. A partir de aminas	324
7.7.3. A partir de aminoalcoholes	325
8. OBTENCIÓN DE DERIVADOS BENCÉNICOS SIMPLES	326
9. REDUCCIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES.....	328
9.1. Hidrogenación catalítica	328
9.2. Reducciones con hidruro de aluminio y litio.....	329
Índice analítico	331

Prólogo a *Química farmacéutica I* (tomo 1)

Esta obra es una nueva edición, revisada, actualizada y ampliada de la obra *Fundamentos de síntesis de fármacos* editada en 2005, por Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona. La obra va dirigida especialmente a los alumnos de la asignatura Química Farmacéutica I del plan 2009 del Grado en Farmacia de la Universidad de Barcelona, aunque puede ser de gran interés para estudiantes de Grado en Farmacia de otras universidades y también para los de Grado en Química que deseen introducirse en la síntesis de fármacos.

Merece un comentario el cambio de título, que tiene que ver con los nombres y ubicación de los contenidos relacionados con la síntesis de fármacos en el nuevo plan de Grado en Farmacia que se inicia en el presente curso 2009-2010. En el antiguo plan de 2002, los estudiantes de Farmacia cursaban en el primer curso las asignaturas troncales Química Orgánica I (primer semestre) y Química Orgánica II (segundo semestre) y en el segundo curso las asignaturas troncales Química Farmacéutica (primer semestre) y Síntesis de Fármacos (segundo semestre), todas ellas de 6 créditos equivalentes a 60 horas lectivas. La ubicación prematura de estas asignaturas en la Licenciatura en Farmacia hacía que los alumnos tuviesen una base limitada de Química Orgánica. Por ello, la obra *Fundamentos de síntesis de fármacos* trataba de suplir este déficit con un primer bloque destinado a repasar y ampliar los métodos sintéticos de mayor interés en relación con la síntesis de fármacos. Este repaso y ampliación eran además necesarios teniendo en cuenta que la reactividad de los compuestos orgánicos había sido cursada por el alumno en la asignatura Química Orgánica II, es decir, que un alumno que hubiera aprobado en junio dicha asignatura, no volvía a utilizar esos conocimientos hasta febrero del curso siguiente.

En el nuevo plan de 2009, se han conservado las asignaturas Química Orgánica I y Química Orgánica II, pasando a denominarse las otras asignaturas Química Farmacéutica I y Química Farmacéutica II, todas ellas con un número de créditos ECTS que sensiblemente equivalen a los 6 créditos que tenían en el Plan 2002. Por otro lado, creemos que con buen criterio, se ha desplazado un semestre la impartición de estas asignaturas, de modo que la asignatura troncal Química Orgánica I se imparte en el segundo semestre del primer curso, la asignatura troncal Química Orgánica II se imparte en el primer semestre del segundo año, la asignatura troncal Química Farmacéutica I se imparte en el segundo semestre del segundo año y la asignatura troncal Química Farmacéutica II se imparte en el primer semestre del tercer año.

Este hecho, nos llevó a proponer que el contenido de la asignatura Química Farmacéutica I se correspondiera con el de la antigua asignatura Síntesis de Fármacos y el de Química Farmacéutica II se correspondiera con el de la antigua Química Farmacéutica. De este modo, el alumno que en enero de un año acabe de cursar la asignatura Química Orgánica II utilizará, a partir del febrero siguiente, los conocimientos adquiridos en la misma para el diseño sintético y síntesis de fármacos, contenido fundamental de la asignatura Química Farmacéutica I. De este modo, se puede evitar el repaso de métodos sintéticos, que era el objeto del primer bloque de la asignatura Síntesis de Fármacos. Aunque puede parecer atípico tratar antes la síntesis de fármacos que el metabolismo y diseño de los mismos, creemos que puede ser ventajoso para el alumno por: *a*) impartir la síntesis de fármacos justo a continuación de haber estudiado la reactividad de los compuestos orgánicos en la asignatura Química Orgánica II y *b*) cuando el alumno curse la asignatura Química Farmacéutica II tendrá unos conocimientos sobre estructura, síntesis y reactividad de fármacos que pueden serle de gran utilidad para comprender el metabolismo de fármacos y determinados aspectos del diseño de los mismos. De todos modos, esto es algo que únicamente la experiencia que acumulemos en los próximos cursos nos permitirá comprobar.

Respecto de la obra *Fundamentos de síntesis de fármacos*, la obra *Química farmacéutica I* ha actualizado las diversas relaciones de fármacos, ha incorporado nuevas familias de fármacos y ha reestructurado el orden de los contenidos relativos a la síntesis de fármacos en forma enantiopura, cuyos conceptos básicos se imparten en los primeros temas, en lugar de dejarlos como tema final.

La obra *Química farmacéutica I* consta de dos volúmenes. Respecto al primero de los mismos, está organizado en 10 temas. Los cinco primeros están dedicados a cuestiones de tipo general. El tema 1 trata algunos conceptos básicos de Química Farmacéutica y la nomenclatura de fármacos. En la asignatura Química Orgánica I ya se ha estudiado la nomenclatura según las normas de la IUPAC de los compuestos alifáticos y aromáticos. En esta asignatura se dedicará especial atención a la nomenclatura de sistemas policíclicos condensados y de sistemas heterocíclicos con un anillo o varios anillos condensados y también se mencionarán los sistemas policíclicos con puente, sistemas espiránicos y sus derivados heterocíclicos, pero estos temas quedan fuera del alcance de la presente obra.

En el tema 2 se dan los conocimientos básicos necesarios para entender la síntesis de fármacos en forma enantiopura: enantiotopía y diastereotopía, reacciones enantioselectivas y diastereoselectivas, etc. En el tema 3 se trata la enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor y sus consecuencias en cuanto a la actividad biológica. En el tema 4 se describen los métodos generales para preparar compuestos enantiopuros con ejemplos representativos. En el tema 5 se trata el diseño sintético, los grupos protectores, etc.

Los temas 6 a 10 tratan del diseño sintético y síntesis de fármacos agrupados por familias estructurales y, cuando ello es posible, agrupados también por familias terapéuticas. En el tema 6 se tratan los fármacos alifáticos y alifático-aromáticos: ariletilaminas, ariletanolaminas, ariloxipropanolaminas, 3-arilpropilaminas (nuevo), diarilmetoxialquilaminas (nuevo), ácidos arilacéticos, ácidos α -arilpropiónicos, ácidos α -ariloxiisobutíricos y ácidos α -ariloxiacéticos. Donde corresponda, se trata también la síntesis de fármacos de estas familias en forma enantiopura. En el tema 7 se tratan los fármacos que contienen algunos sistemas heterocíclicos no aromáticos de aparición frecuente en fármacos de diversas familias terapéuticas: derivados de piperazina, piperidina (muy ampliado), barbituratos, glutarimidias, imidazolidindionas, oxazolidindionas, succinimidias y 1,4-dihidropiridinas. En el tema 8 se tratan fármacos que contienen sistemas heterocíclicos aromáticos cuya preparación se efectúa a partir de derivados heterocíclicos adecuados por modificaciones estructurales que no implican ni la síntesis de los anillos heterocíclicos ni conocimientos profundos sobre la reactividad de los mismos. En concreto se estudian antibacterianos derivados del nitrofurano y sulfamidias antibacterianas. En el tema 9 se tratan fármacos conteniendo sistemas policíclicos condensados: fenotiazinas, tioxantenos, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, quinolinas antisépticas y antimaláricas y quinolonas antibacterianas. Finalmente, el tema 10 se dedica a los antibióticos β -lactámicos, como únicos ejemplos de fármacos obtenidos por semisíntesis. Como en la obra *Fundamentos de síntesis de fármacos*, no se incluyen temas dedicados a la síntesis de esteroides, prostaglandinas, etc., por considerarlos fuera del alcance de este curso dada la limitación de tiempo y la formación previa de los alumnos. Por razones similares, no se tratan otros temas de interés como la síntesis de fármacos peptídicos, la química combinatoria, etc.

El tomo 2 de *Química farmacéutica I*, se inicia con un capítulo dedicado a los métodos de síntesis que constituía el antiguo Bloque I de la obra *Fundamentos de síntesis de fármacos*, ligeramente ampliado. Lo más importante y novedoso del segundo volumen es la inclusión de una extensa colección de problemas resueltos, la mayoría de los cuales proceden de los exámenes de los últimos años. También incluye una colección de problemas no resueltos, para que el alumno los trabaje de forma autónoma y posteriormente sean objeto de discusión en los seminarios de problemas. Finalmente, uno de los problemas propuestos está dedicado a formular la estructura de diversos fármacos a partir del nombre sistemático IUPAC y como solución se suministra el nombre DCI, a partir del cual se puede buscar su estructura en el Index Merck.

Esperamos que esta obra constituya una base sobre la que aventurarse en la comprensión y en el diseño de síntesis de fármacos con estructuras más complejas.

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Barcelona, diciembre de 2009

Prólogo a *Fundamentos de química farmacéutica I*

Esta obra *Fundamentos de química farmacéutica I*, es una nueva edición de *Química farmacéutica I*, tomo 1, revisada y adaptada a los contenidos que se han ido impartiendo recientemente en la asignatura del mismo nombre. La obra va dirigida especialmente a los alumnos de la asignatura Química Farmacéutica I del plan 2009 del grado en Farmacia de la Universidad de Barcelona, aunque puede ser de gran interés para estudiantes de grado en Farmacia de otras universidades y también para los de grado en Química que deseen introducirse en la síntesis de fármacos.

Respecto de la primera edición de esta obra, se han eliminado un tema y algunos apartados que, por motivos de tiempo y/o de complejidad (semisíntesis de antibióticos β -lactámicos, anterior tema 10) o heterogeneidad de la familia (anticonvulsivos no barbituratos, anterior apartado 7.6) habían dejado de impartirse. Por otro lado, se ha simplificado mucho el tema 5, reduciendo sensiblemente los ejemplos que ilustraban conceptos de la química orgánica I y II, manteniendo los conceptos básicos que se indicaban en el mismo.

El bloque «Métodos generales de síntesis de compuestos orgánicos» con que se iniciaba el tomo 2 de la obra *Química farmacéutica I*, ha pasado ahora a ser un anexo de *Fundamentos de química farmacéutica I*.

El segundo volumen de la obra *Química farmacéutica I*, denominado ahora *Ejercicios de química farmacéutica I*, ha sido ampliado con más problemas resueltos que han sido objeto de los exámenes de esta asignatura durante los cursos 2008 a 2014. Como en la primera edición, los problemas están ordenados por las familias de fármacos a las que pertenecen.

Fundamentos de química farmacéutica I contiene 9 temas. Como en la edición anterior, el tema 1 trata algunos conceptos básicos de química farmacéutica y la nomenclatura de fármacos.

En esta asignatura se dedica especial atención a la nomenclatura de sistemas policíclicos condensados y de sistemas heterocíclicos con un anillo o varios anillos condensados y también se mencionan los sistemas policíclicos con puente, sistemas espiránicos y sus derivados heterocíclicos, pero estos temas quedan fuera del alcance de la presente obra.

En el tema 2 se dan los conocimientos básicos necesarios para entender la síntesis de fármacos en forma enantiopura: enantiotopía y diastereotopía, reacciones enantioselectivas y diastereoselectivas, etc. En el tema 3 se trata la enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor y sus consecuencias en cuanto a la actividad biológica. En el tema 4 se describen los métodos generales para preparar compuestos enantiopuros con ejemplos representativos. En el tema 5 se tratan algunos conceptos relacionados con la síntesis de compuestos orgánicos.

Los temas 6 a 9 tratan del diseño sintético y síntesis de fármacos agrupados por familias estructurales y, cuando ello es posible, agrupados también por familias terapéuticas. En el tema 6 se tratan

los fármacos alifáticos y alifático-aromáticos: ariletilaminas, ariletanolaminas, ariloxipropanolaminas, 3-arilpropilaminas, diarilmetoxialquilaminas, ácidos arilacéticos, ácidos α -arilpropiónicos, ácidos α -ariloxiisobutíricos y ácidos α -ariloxiacéticos. Donde corresponda, se trata también la síntesis de fármacos de estas familias en forma enantiopura. En el tema 7 se tratan los fármacos que contienen algunos sistemas heterocíclicos no aromáticos de aparición frecuente en fármacos de diversas familias terapéuticas: derivados de piperazina, piperidina, barbituratos, 1,4-dihidropiridinas. En el tema 8 se tratan fármacos que contienen sistemas heterocíclicos aromáticos cuya preparación se efectúa a partir de derivados heterocíclicos adecuados por modificaciones estructurales que no implican ni la síntesis de los anillos heterocíclicos ni conocimientos profundos sobre la reactividad de los mismos. En concreto se estudian antibacterianos derivados del nitrofurano y sulfamidas antibacterianas. En el tema 9 se tratan fármacos que contienen sistemas policíclicos condensados: fenotiazinas, tioxantenos, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, quinolinas antisépticas y antimaláricas y quinolonas antibacterianas. Como en la edición anterior, no se incluyen temas dedicados a la síntesis de esteroides, prostaglandinas, etc., por considerarlos fuera del alcance de este curso dada la limitación de tiempo y la formación previa de los alumnos. Por razones similares, no se tratan otros temas de interés como la síntesis de fármacos peptídicos, la química combinatoria y se ha eliminado el tema 10 anterior, relativo a la semisíntesis de antibióticos β -lactámicos.

Como se ha indicado antes, este volumen termina con el anexo «Métodos generales de síntesis de compuestos orgánicos» que en la edición anterior estaba al principio del tomo 2.

Ejercicios de química farmacéutica I contiene una extensa colección de problemas resueltos que amplía los recogidos en la edición anterior con los propuestos en los exámenes de los años 2009 a 2014. También incluye una colección de problemas no resueltos que se ha ampliado respecto de la edición anterior. El alumno debe trabajarlos de forma autónoma y posteriormente serán objeto de discusión en las clases de seminario. Se ha mantenido el problema dedicado a formular la estructura de diversos fármacos a partir del nombre sistemático IUPAC dando como solución el nombre DCI, a partir del cual se puede buscar su estructura en el Index Merck.

Esperamos que esta obra siga constituyendo una base sobre la que aventurarse en la comprensión y en el diseño de síntesis de fármacos con estructuras más complejas.

Pelayo Camps García,
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Barcelona, octubre de 2015

BLOQUE I
INTRODUCCIÓN

Tema 1. Introducción a la química farmacéutica

1.1. Objeto de la química farmacéutica y conceptos básicos

La *química farmacéutica* tiene como objeto el estudio de los fármacos desde el punto de vista químico y también los principios básicos implicados en el diseño de los mismos, tratando de establecer correlaciones entre la estructura química y la actividad biológica. Según una comisión especializada de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), «la química farmacéutica tiene como objetivos el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del modo de acción de los compuestos biológicamente activos a nivel molecular. Aunque su principal interés son los fármacos, el interés de la química farmacéutica no está limitado a los fármacos, sino que incluye todos los compuestos bioactivos en general. La química farmacéutica también trata el estudio, identificación y síntesis de los productos de metabolización de los fármacos y compuestos relacionados».

La química farmacéutica es una ciencia interdisciplinaria situada en la interfase de la química orgánica con ciencias biológicas como la bioquímica, la farmacología, la biología molecular, la farmacognosia, la genética, la inmunología, la farmacocinética y la toxicología, por un lado, y disciplinas químicas como la química física, la cristalografía, la espectroscopía y las técnicas computacionales de modelización, análisis de datos y visualización de datos, por otro.

Fármaco o *principio activo* es una sustancia pura, químicamente definida, que puede ser obtenida de fuentes naturales o por síntesis y que tiene una actividad biológica, sea o no utilizada con fines terapéuticos o de diagnóstico.

En castellano se diferencian los términos *fármaco* y *droga*. El último término significa una materia prima de origen vegetal o animal conteniendo uno o más *principios activos* que no ha sido manipulada, excepto para conservarla. Dado que la mayor parte de la bibliografía científica actual está en inglés, conviene aclarar que el término inglés *drug* incluye tanto los fármacos como las drogas. Por otro lado, los términos ingleses *active pharmaceutical ingredient* (API) y *excipient* equivalen, respectivamente, a principio activo y excipiente.

Medicamento es un preparado (inyectable, comprimido, etc.) que contiene uno o varios principios activos y uno o más excipientes, que ha sido aprobado oficialmente para su comercialización una vez superados una serie de controles analíticos relativos a su composición química, pureza, etc., y farmacológico-toxicológicos relativos a su actividad, posibles efectos secundarios, ausencia de efectos carcinogénicos, teratogénicos, etc.

En general, los principios activos que tienen estructuras químicas similares se sintetizan utilizando secuencias sintéticas similares, independientemente de que su actividad farmacológica sea diferente. Por otro lado, principios activos con similar actividad biológica pero estructuralmente distintos, normalmente se sintetizarán mediante secuencias sintéticas muy diferentes. Teniendo en cuenta lo anterior, desde el punto de vista de la síntesis y reactividad de los fármacos, la clasificación más adecuada de los mismos es de tipo estructural. Por el contrario, desde el punto de vista de la actividad farmacológica, es más adecuada una clasificación en función de su actividad.

Dado que hay diversas familias de fármacos en las que existe una relación entre la estructura y la actividad farmacológica, aunque en la presente obra usemos una clasificación estructural, la mayor parte de las familias de fármacos presentan también actividad farmacológica relacionada.

Receptor es una subestructura de un biopolímero (enzima, ácido nucleico, canal iónico, etc.) cuya interacción con una molécula endógena o exógena produce una respuesta biológica, normalmente como consecuencia de la inducción de una serie de procesos bioquímicos. La mayoría de los receptores conocidos se encuentran en las membranas celulares, pero se conocen receptores intracelulares e intranucleares. Muchas veces, las enzimas son receptores de *principios activos*.

El estudio detallado de las interacciones *fármaco-receptor* y sus consecuencias terapéuticas, el diseño de fármacos y las relaciones estructura-actividad se tratarán en la asignatura Química Farmacéutica II.

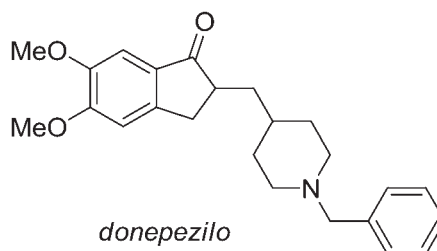
1.2. Nomenclatura de fármacos

La mayor parte de los fármacos son compuestos orgánicos, muchos de ellos estructuralmente muy complejos. Los nombres sistemáticos de los compuestos orgánicos se establecen por comisiones de expertos bajo la supervisión de la IUPAC. Las normas vigentes de nomenclatura orgánica están publicadas en el libro *Nomenclature of Organic Chemistry. Sections A, B, C, D, E, F and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979; así como en otro texto posterior que no sustituye al citado sino que lo complementa: *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds. (Recommendations 1993)*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1993. Además, la edición electrónica de las reglas de la IUPAC se encuentra en la página: <http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature>, y también son accesibles en una página de la Queen Mary University (Londres, Reino Unido): <http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac>. Cabe destacar que en los últimos años se han desarrollado diversos programas de ordenador que permiten convertir un nombre IUPAC en su estructura y a la inversa (p. ej., ChemBioDraw).

Aunque el conocimiento y manejo correcto de la nomenclatura IUPAC es fundamental para localizar información sobre un fármaco en las revistas periódicas especializadas o en revistas de resúmenes, como *Chemical Abstracts*, los nombres sistemáticos IUPAC son, en general, muy complejos y, por tanto, poco prácticos. Para resolver este problema, los fármacos reciben nombres más sencillos, el más usual es la denominación común internacional (DCI).

Los nombres IUPAC y DCI son nombres sin propietario y pueden ser utilizados libremente, en contraposición a los nombres registrados que son los utilizados comercialmente para las especialidades farmacéuticas, o los códigos de fabricantes, que son propiedad de la empresa que produce el medicamento o el fármaco y tiene derechos legales sobre ellos.

Por ejemplo, el *donepezilo* es el nombre DCI de un fármaco inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa que se utiliza como nootrópico para mejorar las funciones cognitivas de pacientes de la enfermedad de Alzheimer. Fue desarrollado por la empresa japonesa Eisai.



Durante la fase de desarrollo, el fabricante, le asignó el nombre de fabricante *E-2020* y el medicamento que lo contiene se comercializa con el nombre registrado de Aricept®. El código de fabricante es de gran interés para acceder a la información relativa al compuesto en su fase de investigación y desarrollo antes de que se le asignara la DCI.

Cabe destacar que mientras que los nombres IUPAC, DCI y el código de fabricante corresponden a un principio activo (o fármaco), el nombre registrado corresponde a un medicamento que contiene dicho principio activo, pero también excipientes. Por tanto, ocurre con frecuencia que el mismo principio activo se comercializa con diversos nombres registrados porque forma parte de distintos medicamentos en los que puede estar asociado con otros principios activos o con otros excipientes. Estos nombres registrados pueden corresponder a la misma o a diferentes empresas. Por ejemplo, el *naproxeno* es un antiinflamatorio no esterooidal de la familia de los ácidos α -arilpropiónicos cuya sal sódica recibe los nombres registrados siguientes: Aleve®, Anaprox®, Antalgin®, Apranax®, Axer Alfa®, Flanax®, Gynestrel®, Miranax®, Naprelan®, Primeral®, Synflex®.