



FACULTAT DE
FARMÀCIA



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

SÍNTESI DE FÀRMACS



UNIVERSITAT DE BARCELONA




Centre de Recursos per a l'Aprenentatge
i la Investigació

Biblioteca de Farmàcia

Curs
2008-09

Ensenyament de Farmàcia

T/19

 <p>UNIVERSITAT DE BARCELONA</p>	<p>Pla docent de l'assignatura</p> <p>SÍNTESI DE FÀRMACS</p>
---	--

Dades generals de l'assignatura

Nom de l'assignatura: Síntesi de Fàrmacs

Codi de l'assignatura: 243020

Curs acadèmic: 2008-2009

Coordinació: PELAYO CAMPS GARCIA

Departament: Dept. Farmacologia i Química Terapèutica

Crèdits: 6



Recomanacions

Per desenvolupar correctament l'assignatura és molt útil que l'alumnat ja tingui coneixements estructurals i de reactivitat dels compostos orgànics adquirits en les assignatures de Química Orgànica I i II i Química Farmacèutica.

Objectius d'aprenentatge de l'assignatura

Referits a coneixements

- L'alumnat ha de familiaritzar-se amb les estructures químiques dels fàrmacs, ja que la síntesi de fàrmacs d'una mateixa família estructural, en general, segueix una metodologia comuna.
- L'alumnat ha d'adquirir uns coneixements suficients de nomenclatura de fàrmacs que li permetin de dibuixar l'estructura d'un fàrmac o un intermediari de síntesi a partir del seu nom químic sistemàtic (IUPAC).
- L'alumnat ha d'incrementar el nombre de reaccions orgàniques que coneix i,

alhora, ha de mantenir els coneixements adquirits a Química Orgànica I i II.

- L'alumnat ha d'aprendre a fer una anàlisi retrosintètica de fàrmacs de famílies representatives, com a requisit previ per proposar síntesis alternatives de fàrmacs concrets d'aquestes famílies.

- L'alumnat ha de ser capaç de completar seqüències sintètiques incompletes afegint els reactius i intermediaris sintètics necessaris, així com justificar mecanísticament alguna de les transformacions i/o selectivitats implicades en alguna de les etapes sintètiques.

Referits a habilitats, destreses

- Els coneixements adquirits en l'assignatura Síntesi de Fàrmacs han de resultar d'utilitat i servir de complement als alumnes en l'estudi d'altres matèries que es desenvolupen amb posterioritat a l'itinerari curricular recomanat, entre les quals ocupen un lloc destacat: Anàlisi i Control de Medicaments (podran fàcilment preveure la reactivitat i, per tant, l'estabilitat d'un fàrmac i els possibles productes de degradació, així com preveure els possibles contaminants d'un fàrmac segons el mètode de síntesi), Bioquímica (tindran un coneixement més profund dels aspectes mecanístics de les reaccions dels compostos orgànics), Galènica (comprendran millor les possibles interaccions entre fàrmacs i excipients, l'estabilitat dels fàrmacs i els productes potencials de degradació), i les assignatures optatives ofertes per l'Àrea de Química Orgànica.

Blocs temàtics de l'assignatura

Bloc 1 Mètodes sintètics i disseny de síntesi

1. Introducció

Mètodes generals de síntesi de compostos orgànics. Obtenció dels diferents tipus d'amines. Obtenció d'alcohols i èters. Obtenció d'aldehids i cetones. Obtenció d'àcids carboxílics i derivats. Obtenció de derivats benzènics senzills. Mètodes de reducció: hidrogenació catalítica, hidrurs metàl·lics, metalls en medis pròtics i apròtics. Substitucions nucleòfiles aromàtiques. Exemples de fàrmacs representatius.

2 Principis generals de la síntesi de fàrmacs

Formació de l'esquelet carbonat i interconversió de grups funcionals. Anàlisi retrosintètica i disseny de síntesi. Concepte de sintó. Síntesi total i síntesi parcial. Síntesi lineal i síntesi convergent. Quimioselectivitat.

Regioselectivitat. Transformacions estereoselectives. Proteccions i desproteccions de grups funcionals.

Bloc 2 Introducció a la síntesi de fàrmacs enantiopurs

3 Conceptes generals, aplicacions i metodologia

Conceptes previs: enantiotopia i diastereotopia; estats de transició enantiomòrfics i diastereomòrfics; notacions pro-R i pro-S i re/si. Exemples pràctics d'aplicació d'aquests conceptes. Síntesi de compostos enantiopurs: metodologia i exemples representatius; separació de racemats; síntesi asimètrica a partir de compostos del «pool de quiralitat»; síntesi asimètrica catalítica a partir de precursors proquirals.

Bloc 3 Síntesi de fàrmacs alifàtics i alifaticoaromàtics

4 Aplicació dels mètodes anteriors a la síntesi de fàrmacs alifàtics i alifaticoaromàtics I

Síntesi d'ariletilamines: amfetamina, ciclopentamina, prenilamina, prolintan, verapamil, etc. Síntesi d'ariletanolamines: milodrina, amidefrina, dilevalol, rimiterol i altres compostos relacionats. Síntesi d'ariloxipropanolamines: propranolol i anàlegs.

5 Aplicació dels mètodes anteriors a la síntesi de fàrmacs alifàtics i alifaticoaromàtics II

Síntesi d'àcids arilacètics: alclofenac, amfenac, diclofenac i compostos relacionats. Síntesi d'àcids arilpropionics: ibuprofèn, ketoprofèn, naproxèn, etc. Síntesi d'àcids ariloxiacètics: clofibrat i anàlegs.

Bloc 4 Síntesi de fàrmacs heterocíclics

6 Síntesi de fàrmacs que contenen sistemes heterocíclics no aromàtics

Derivats de la piperazina i 1,2-diamines relacionades (cinnarizina, hidroxizina, histapirrodina, clorpiramina i altres fàrmacs relacionats).

Derivats de la piperidina: neuroleptics (haloperidol, droperidol i altres fàrmacs relacionats) i analgèsics opioides (alfentanil, al-lilprodina, lofantanil i

altres fàrmacs relacionats). Derivats cíclics de la urea: barbiturats i compostos relacionats. Derivats d'1,4-dihidropiridines.

7 Síntesi de fàrmacs que contenen heterocicles aromàtics

Nomenclatura IUPAC de sistemes heterocíclics. Nomenclatura de sistemes policíclics i heteropolicíclics amb pont. Síntesi de nitrofurans (nitrofurural, nifurazida). Síntesi de sulfonamides (sulfatiazole, sulfasalazina).

8 Síntesi de fàrmacs heteropolicíclics condensats

Síntesi de derivats de la fenotiazina i del tioxantè: prometazina, mequitazina, clorpromazina, acetofenazina i anàlegs. Síntesi de dibenzoazepines, dibenzocicloheptens i fàrmacs relacionats: lofepramina, opipramol, imipramina, doxepina, loxapina, etc. Síntesi d'1,4-benzodiazepines: bromazepam, clordiazepòxid, lorazepam, estazolam, mexazolam i fàrmacs relacionats. Síntesi de quinolines antimalàriques (amodiaquina, mefloquina, cloroquina, primaquina) i antisèptiques (cloroquinaldol, haloquinol). Síntesi de quinolones antibacterianes (àcid nalidíxic, àcid oxolínic, norfloxacina, pefloxacina, ofloxacina).

Metodologia i organització general de l'assignatura

Les classes teòriques (3 crèdits) es conceben fonamentalment com a lliçons magistrals. La discussió amb els alumnes es podrà fomentar més o menys segons el tema i les preferències del professorat. Aquestes lliçons s'acompanyaran amb el material audiovisual que el professorat consideri oportú. L'alumnat podrà disposar d'una còpia de les lliçons, impresa o en format electrònic, amb anterioritat a la classe.

Pel que fa a les classes de problemes (3 crèdits) versaran sobre l'aplicació dels coneixements adquirits en la síntesi de fàrmacs de les famílies estudiades. Les classes de problemes es distribuïran convenientment al llarg del curs. L'alumnat disposarà de fulls de problemes amb anterioritat a les classes corresponents. En les classes de problemes s'estudiarà de manera pràctica la nomenclatura de fàrmacs.

No es preveu actualment l'elaboració de treballs dirigits.

Es considera altament recomanable el complement de l'assistència a classe i la consulta per part de l'alumnat de la bibliografia que se suggereix.

Avaluació acreditativa dels aprenentatges de l'assignatura

L'avaluació es durà a terme mitjançant un examen final escrit que tindrà lloc en les dates que determini el Consell d'Estudis de l'Ensenyament de Farmàcia. Encara que l'assignatura consti de classes teòriques i de problemes, aquestes activitats no es consideren independents sinó complementàries. L'examen constarà d'exercicis d'aplicació dels coneixements adquirits per proposar síntesis de diversos fàrmacs i completar seqüències sintètiques, assenyalant l'estructura d'intermediaris i reactius no indicats, així com responent a qüestions relacionades amb el mecanisme de reaccions concretes, justificació de possibles selectivitats en alguna transformació, etc. Els coneixements de nomenclatura poden ser de gran ajuda per completar seqüències sintètiques.

Els examens de juny i de setembre seran únics per a tots els grups de l'assignatura. Els professors dels diferents grups proposaran i corregiran les preguntes de què constarà l'examen, de tal manera que tots els alumnes seran avaluats pel conjunt del professorat de l'assignatura.

Avaluació continuada: La qualificació de l'examen representarà el 80% de la nota final. El 20% restant de la nota final serà qualificat en base a dos controls que es duran a terme en les dates que assigni el Consell d'Estudis. L'avaluació d'aquests controls es farà també de forma col·legiada per part de tots els professors implicats en l'assignatura. Aquest 20% de la qualificació global es mantindrà per la convocatòria de setembre del mateix curs, però no es guardarà pel curs següent. Qualsevol canvi de grup haurà d'estar autoritzat per la Cap d'Estudis.

Avaluació única

Els alumnes que s'acullin a l'avaluació única, ho hauran de notificar al professor de l'assignatura abans del 27 de febrer de 2009 fent servir el model de sol·licitud disponible a la web de la Facultat de Farmàcia. L'avaluació d'aquests alumnes (juny i setembre) es farà en base a un examen escrit únic que es realitzarà en les mateixes dates que els alumnes d'avaluació continuada. L'examen final serà el

mateix per a tots els alumnes.

Fonts d'informació bàsiques de l'assignatura

Llibres

- Camps, P.; Escolano, C.; Vázquez, S. Fundamentos de síntesis de fármacos. Barcelona: Universitat de Barcelona, 2005. (Textos Docents; 294). ↗
- Delgado, A. [et al.]. Introducción a la síntesis de fármacos. Madrid: Síntesis, 2002. ↗
- Joule, J.A.; Mills, K.; Smith, G.F. Heterocyclic chemistry. 4th ed. Oxford: Blackwell, 2000. ↗
- Katritzky, A.R. Handbook of Heterocyclic chemistry. 2nd ed. Amsterdam [etc.]. Elsevier 2000 ↗
- Kleemann, A.; Engel, J. Pharmaceutical substances: syntheses, patents, applications. 4th ed. Stuttgart New York Thieme cop. 2001. ↗
- Lednicer, D.; Mitschler, L.A. Organic chemistry of drug synthesis. 6 vol. New York: Wiley & Sons, 1977-. ↗
- Paquette, L.A. Fundamentos de química heterocíclica. México: Limusa, 1987. ↗
- Roth, H.J.; Kleemann, A. Pharmaceutical chemistry. Vol. 1, Drug synthesis. New York: Ellis Horwood, 1988. Col. Ellis Horwood series in pharmaceutical technology. ↗

Pàgina web

- Organic Chemistry on Line. Disponible a: ↗
- Functional Grup Reactions Disponible a: ↗
- Mol4D Web Organic Chemistry (imatges 2D i 3D). Disponible a: ↗
- IUPAC Nomenclature. Disponible a: ↗

Text electrònic

- Kleemann, A.; Engel, J. Pharmaceutical substances syntheses, patents, applications [Recurs electrònic]. Stuttgart New York: Thieme, cop.; 2001. ↗