



Universidad
de Alcalá

GUÍA DOCENTE

SÍNTESIS DE FÁRMACOS

(Aprobada en CD el 18-06-2018)

Grado en FARMACIA
Universidad de Alcalá

Curso Académico 2018/19
Curso 5º Cuatrimestre 2º

GUÍA DOCENTE

Nombre de la asignatura:	Síntesis de Fármacos
Código:	570040
Titulación en la que se imparte:	Grado en Farmacia
Departamento y Área de Conocimiento:	Química Orgánica y Química Inorgánica/Química Orgánica
Carácter:	Optativa
Créditos ECTS:	4 Teóricos
Curso y período:	Quinto curso/ Segundo cuatrimestre
Profesorado:	Dr. Juan José Vaquero
Coordinador:	Dr. Juan José Vaquero
Horario de Tutoría:	Cita previa con el profesor de la asignatura
Idioma en el que se imparte:	Español

1. PRESENTACIÓN

En el proceso de descubrimiento de fármacos la fase preclínica implica la evaluación de un gran número de moléculas, generalmente orgánicas, para encontrar cabezas de serie (hit) y, eventualmente, candidatos a desarrollo (lead). Teniendo en cuenta que aproximadamente un 85% de los fármacos actualmente en el mercado se han obtenido por síntesis o semisíntesis y que la gran mayoría de estos fármacos son moléculas orgánicas, la síntesis orgánica juega un papel fundamental como tecnología química que estudia el diseño y la construcción de moléculas orgánicas complejas a partir de otras más sencillas. Esto lo hace mediante una secuencia planificada de reacciones químicas que, normalmente, persiguen aumentar el peso molecular y controlar la funcionalización.

Con la asignatura Síntesis de Fármacos se pretende que los alumnos amplíen los conocimientos adquiridos en la asignatura de Química Orgánica que le permitan comprender y abordar el diseño y la síntesis de moléculas bioactivas de cierta complejidad. Para ello se requiere el conocimiento de las estrategias sintéticas, el manejo de reacciones clásicas y novedosas y el empleo de reactivos y técnicas en un contexto sintético.

Estos aspectos son los que se abordan en los contenidos del programa de la asignatura que se organiza en cuatro bloques diferenciados de temas. Un primer bloque aborda aquellos aspectos generales y básicos que deben conocerse para afrontar la síntesis de moléculas bioactivas de cierta complejidad y que incluyen estrategias generales de construcción molecular, selectividad y problemáticas sintéticas asociadas a la síntesis de fármacos quirales.

En el segundo bloque de temas se estudian las principales metodologías para la construcción del esqueleto molecular, especialmente reacciones de formación de enlaces carbono-carbono. El tercer bloque se aborda la incorporación de grupos funcionales al

esqueleto molecular y su interconversión, con énfasis en los procedimientos generales de oxido-reducción. El último bloque temático incluye dos temas que se centran en la presentación de los métodos de alta productividad utilizados en la síntesis de moléculas bioactivas y englobados bajo la denominación de Química Combinatoria.

La asignatura está coordinada con otras del área docente de Química Orgánica, fundamentalmente Química Orgánica y Química Farmacéutica incluyendo contenidos que complementan la formación adquirida en estas dos asignaturas del Grado.

El título de la asignatura por si solo ilustra el interés que esta asignatura puede tener para los futuros graduados en Farmacia al abordar en sus contenidos las metodologías sintéticas más comunes y actualizadas que permiten la síntesis de moléculas bioactivas y fármacos de cierta complejidad estructural

Prerrequisitos y Recomendaciones

No hay requisitos previos obligatorios para cursar esta materia. Es recomendable que el estudiante haya cursado las asignaturas de Química General, Inorgánica y Orgánica, Química Orgánica y Química Farmacéutica

2. COMPETENCIAS

Competencias genéricas a las que contribuye esta materia:

1. Haber adquirido conocimientos avanzados y demostrado, en un contexto de investigación científica y tecnológica o altamente especializado, una comprensión detallada y fundamentada de los aspectos teóricos y prácticos y de la metodología de trabajo en uno o más campos de estudio
2. Saber aplicar e integrar sus conocimientos, la comprensión de estos, su fundamentación científica y sus capacidades de resolución de problemas en entornos nuevos y definidos de forma imprecisa, incluyendo contextos de carácter multidisciplinar tanto investigadores como profesionales altamente especializados
3. Haber desarrollado la autonomía suficiente para participar en proyectos de investigación y colaboraciones científicas o tecnológicas dentro de su ámbito temático
4. Haber desarrollado las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar su formación de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
5. Saber exponer ante públicos especializados y no especializados de un modo claro y comprensible resultados de proyectos propios o de otros autores estableciendo las conclusiones pertinentes y los conocimientos y razones últimas que las sustentan
6. Desarrollar la capacidad para el uso crítico de las fuentes bibliográficas y bases de datos disponibles.

Competencias específicas:

1. Identificar los enlaces clave que deben implicarse en un análisis retrosintético y en el diseño racional de una síntesis

2. Fomentar la capacidad para elegir la ruta sintética más adecuada entre diferentes alternativas para la síntesis de la molécula objetivo
3. Seleccionar las metodologías más apropiadas en la construcción del esqueleto molecular de una molécula compleja
4. Abordar el diseño de una síntesis para una molécula quiral poniendo en juego los principios de estereoselectividad.
5. Saber discriminar la potencial aplicación de reactivos empleados en oxidoreducción en contextos sintéticos diferenciados
6. Valorar la aplicabilidad de la química combinatoria en el descubrimiento de nuevas cabezas de serie y compuestos candidatos a fármacos
7. Valorar la síntesis química como contribución relevante a la obtención de nuevos fármacos en un contexto multidisciplinar
8. Capacitación para comprender la literatura científica básica que se está publicando en el campo

3. CONTENIDOS

Teóricos:

UNIDAD TEMÁTICA I: SINTESIS ORGANICA: ESTRATEGIAS Y SELECTIVIDAD

Tema 1. Introducción a la Síntesis Orgánica: Estrategias y tácticas sintéticas

Introducción. Moléculas objetivo. El diseño de una síntesis. Desconexión de enlaces. Tipos de Síntesis

Tema 2. Selectividad I: quimio y regioselectividad

El problema de la quimio- y regioselectividad. Protección y activación de grupos funcionales. Grupos protectores. Desprotección

Tema 3: Selectividad II: estereoselectividad

Moléculas quirales: el problema de la estereoselectividad. Introducción a los principios de la síntesis asimétrica. Fármacos quirales

UNIDAD TEMÁTICA II: FORMACION DEL ESQUELETO MOLECULAR

Tema 4. Formación de enlaces carbono-carbono I

Formación de enlaces Carbono-Carbono: Principios básicos generales. Formación de enlaces sencillos Carbono-Carbono (C-C): sustitución nucleofila, alquilación y acilación

Tema 5. Formación de enlaces carbono-carbono II

Formación de enlaces sencillos Carbono-Carbono con compuestos organometálicos. Organolíticos y reactivos de Grignard. Metales de transición en la formación de enlaces Carbono-Carbono. Ejemplos representativos aplicados a fármacos

Tema 6: Formación de enlaces dobles carbono-carbono (C=C)

Formación de enlaces dobles Carbono-Carbono (C=C). Formación de sistemas cíclicos. Ejemplos representativos aplicados a fármacos.

UNIDAD TEMÁTICA III: INTRODUCCION E INTERCONVERSION DE GRUPOS FUNCIONALES

Tema 7. Oxidación I

Consideraciones generales sobre oxido-reducción en Síntesis Orgánica. Tipos de reacciones de oxidación. Reactivos de oxidación. Mecanismos de oxidación. Oxidación de enlaces C-H. Oxidación de enlaces C-C.

Tema 8. Oxidación II

Oxidación de enlaces C=C. Oxidación de enlaces contiguos a heteroátomos. Oxidaciones de enlaces C-heteroátomo. Oxidación de heteroátomos. Oxidación por métodos microbiológicos.

Tema 9: Reducción I

Tipos de reacciones de reducción. Mecanismos de reducción: transferencia de hidruro y transferencia electrónica. Tipos de reductores. Reducciones enzimáticas

Tema 10. Reducción II

Hidrogenaciones catalíticas: medios y catalizadores. Reducción de hidrocarburos.

Reducción de enlaces C=X. Estrategias de oxido-reducción en síntesis de fármacos

UNIDAD TEMÁTICA IV: METODOS DE ALTA PRODUCTIVIDAD EN QUIMICA MEDICA

Tema 11. Química Combinatoria: quimiotecas

Necesidades en el proceso de descubrimiento de un fármaco. Generación de series.

Quimiotecas. Química combinatoria: modalidades

Tema 12. Química Combinatoria: síntesis en fase sólida

Síntesis en fase sólida. Tipos de resinas. Espaciadores y "linkers". Síntesis en paralelo.

Síntesis de quimiotecas en fase sólida. Síntesis de péptidos y oligonucleótidos. Ejemplos representativos en síntesis de fármacos

Otras Actividades:

Seminario 1.- Protección y desprotección de grupos funcionales

Seminario 2.- Retrosíntesis: Identificación de enlaces claves en moléculas complejas

Seminario 3.- Retrosíntesis: Identificación de sintones y quirones

Seminario 4.- Síntesis Total de moléculas bioactivas complejas

Información básica sobre el escalado químico en la síntesis de intermedios de uso farmacéutico: visita guiada al Centro de Química Aplicada y Biotecnología de la UAH

3.1. Programación de los contenidos

Unidades temáticas	Temas	Horas de dedicación
SINTESIS ORGANICA: ESTRATEGIAS Y SELECTIVIDAD	Tema 1. Introducción a la Síntesis Orgánica: Estrategias y tácticas sintéticas Tema 2. Selectividad I: quimio y regioselectividad Tema 3: Selectividad II: estereoselectividad	6 h T 2 h S
FORMACION DEL ESQUELETO MOLECULAR	Tema 4. Formación de enlaces carbono-carbono I Tema 5. Formación de enlaces carbono-carbono II Tema 6: Formación de enlaces dobles carbono-carbono (C=C)	11 h T 3 h S
INTRODUCCION E	Tema 7. Oxidación I	5 h T

INTERCONVERSION DE GRUPOS FUNCIONALES	Tema 8. Oxidación II Tema 9: Reducción I Tema 10. Reducción II	1 h S
METODOS DE ALTA PRODUCTIVIDAD EN QUIMICA MEDICA	Tema 11. Química Combinatoria: quimiotecas Tema 12. Química Combinatoria: síntesis en fase sólida	3 h T 1 h visita Centro de Química Aplicada y Biotecnología

4. METODOLOGÍAS DE ENSEÑANZA-APRENDIZAJE. ACTIVIDADES FORMATIVAS

4.1. Distribución de créditos (especificar en horas)

Número de horas presenciales: 32	<ul style="list-style-type: none"> • Clases en grupos grandes: 25 horas • Clases en grupos reducidos: 7 horas
Número de horas del trabajo propio del estudiante: 68	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio autónomo y elaboración de trabajos: 60 horas • Pruebas de autoevaluación y/o evaluación a través de la plataforma virtual: 2 horas • Tutorías: 6 horas
Total horas	100

4.2. Estrategias metodológicas, materiales y recursos didácticos

En las actividades presenciales	<p>Grupo grande (T): clases expositivas y discusión con el alumnado. Se expondrán los contenidos de los temas, se explicarán los conceptos más importantes y se resolverán cuestiones que ayuden a la comprensión de los conceptos. Se ilustrará algún contenido teórico con materiales informáticos y/o audiovisuales. Para favorecer la participación de los alumnos y la interacción con el profesor se podrán utilizar dinámicas participativas.</p> <p>Grupo reducido (S): resolución de problemas sintéticos y cuestiones proporcionadas previamente y relacionadas con la materia expuesta en las clases expositivas. Se realizarán actividades grupales para que los alumnos resuelvan síntesis totales seleccionadas de la bibliografía.</p> <p>Materiales y recursos a utilizar para el desarrollo de cada actividad: material docente audiovisual preparado por el</p>
--	---

	<p>profesor (presentaciones PowerPoint), material impreso (hojas de ejercicios numéricos y cuestiones, ejemplos complementarios), pizarra, materiales en red (Plataforma del Aula Virtual, Mi Portal, Webs recomendadas para simulación y prácticas), etc.</p>
<p>En las actividades no presenciales</p>	<p>Estudio autónomo. Análisis y asimilación de los contenidos de la materia, resolución de problemas, consulta bibliográfica, lecturas recomendadas, uso de aplicaciones virtuales de simulación, preparación de trabajos individuales y/o grupales y pruebas de autoevaluación.</p> <p>Utilización del aula virtual para favorecer el contacto de los alumnos con la asignatura fuera del aula, así como facilitar su acceso a información seleccionada y de utilidad para su trabajo no presencial.</p>

5. EVALUACIÓN: Procedimientos, criterios de evaluación y de calificación¹

PROCEDIMIENTO

En cada curso académico el estudiante tendrá derecho a disponer de dos convocatorias, una ordinaria y otra extraordinaria. La convocatoria ordinaria estará basada en la evaluación continua, salvo en aquellos casos contemplados en la normativa de evaluación de la UAH¹ (Art. 8.3) en los que el alumno podrá acogerse a un procedimiento de evaluación final. Para acogerse a este procedimiento de evaluación final, el estudiante tendrá que solicitarlo por escrito al Decano o Director de Centro en las dos primeras semanas de impartición de la asignatura, explicando las razones que le impiden seguir el sistema de evaluación continua. En el caso de aquellos estudiantes que por razones justificadas no tengan formalizada su matrícula en la fecha de inicio del curso o del periodo de impartición de la asignatura, el plazo indicado comenzará a computar desde su incorporación a la titulación¹.

Convocatoria Ordinaria

Evaluación Continua:

Se registrá de acuerdo a la normativa de evaluación de la UAH. La asistencia a clases, seminarios y tutorías es obligatoria y sólo se admitirán faltas hasta un máximo del 20%. Se evaluará la participación activa de los alumnos en todas las actividades presenciales y trabajos realizados. Los alumnos deberán demostrar un nivel mínimo en la adquisición de las competencias correspondientes para que se obtenga su calificación global.

Los conocimientos de la materia se valorarán mediante 3 pruebas parciales y 1 prueba global escritas.

Participar en la evaluación continua supone consumir la convocatoria ordinaria. Los estudiantes de evaluación continua que deseen figurar como no presentados en esta

convocatoria deberán comunicarlo por escrito en la secretaría del Departamento en el plazo establecido (hacia la mitad de la asignatura).

En caso de no superar la convocatoria ordinaria, los alumnos tendrán derecho a realizar un examen final en la convocatoria extraordinaria.

Evaluación Final:

Se realizará un examen que consistirá en preguntas, problemas y/o ejercicios prácticos que permitan valorar la adquisición de las competencias recogidas en la guía docente.

Convocatoria Extraordinaria

Se realizará un examen que consistirá en preguntas, problemas y/o ejercicios prácticos que permitan valorar la adquisición de las competencias recogidas en la guía docente.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

- Participación activa en las clases y actividades propuestas.
- Conocimiento y comprensión de conceptos, fundamentos y metodologías.
- Aplicación e integración de los contenidos a situaciones y problemas concretos.
- Resolución comprensiva de ejercicios y cuestiones.
- Sentido crítico y argumentación coherente en las ideas.
- Estudio y planificación de las sesiones prácticas, previo a su realización.

Convocatoria ordinaria

Evaluación continua: el aprendizaje de cada alumno se valorará mediante datos objetivos procedentes de:

- Actividades llevadas a cabo por los alumnos y participación en los seminarios: 20%
- Pruebas escritas: 40%
- Prueba global final: 40% (para alumnos en evaluación continua que no hayan superado las pruebas parciales)

Evaluación final: La prueba presencial de evaluación de las competencias adquiridas por el alumno, deberá superarse con nota igual o superior a 5 para aprobar la asignatura.

Convocatoria extraordinaria:

La prueba presencial de evaluación de las competencias adquiridas por el alumno, deberá superarse con nota igual o superior a 5 para aprobar la asignatura.

6. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía Básica:

1. Delgado, Antonio; Minguillón, Cristina; Joglar, Jesús
Introducción a la Síntesis de Fármacos, Ed. Síntesis, 2002, 335 pag, ISBN 8497560299, BAF615.7 DEL, UAH. Biblioteca de Farmacia
2. Borrell, José I; Teixidó, Jordi; Falcó, José L:
Síntesis Orgánica, Ed. Síntesis, 1999, 255 pag., ISBN 8477386536, BAF547.057BOR, UAH. Biblioteca de Farmacia
3. Ballesteros, Paloma
Síntesis Orgánica, Ed. UNED, 1991, 787 pag, ISBN 9788436227048, BAF547.057BAL, UAH. Biblioteca de Farmacia
4. Wyatt, Paul y Warren, Stuart
Organic Synthesis: Strategy and Control, Ed. John Wiley & Sons, 2007, pag. 909, ISBN 0471929638, BAF547.057WYA, UAH. Biblioteca de Farmacia
5. Smith, M. B. Organic Synthesis, 3ª Ed. McGraw-Hill, 2009, pag 1595, ISBN: 0071139095, BAF547.057SMI, UAH. Biblioteca de Farmacia

Bibliografía Complementaria:

6. Jenkins, Paul R. Organometallic Reagents in Synthesis, Ed. Oxford Chemistry Primers, 1992, pag. 91, ISBN 0198556667, D547.25JEN, UAH. Biblioteca de Medicina y Ciencias
7. Donohoe, Timothy J. Oxidation and reduction in organic synthesis, Ed. Oxford chemistry primers, 2000, pag. 90, ISBN 0198556640 BAF547.07DON, UAH. Biblioteca de Farmacia
8. Seneci, Pierfausto, Solid-phase synthesis and combinatorial technologies, Ed. Wiley 2000, pag. 637, ISBN 0471331953, BAF547.057SEN, UAH. Biblioteca de Farmacia