

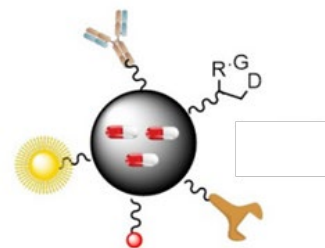


Temas selectos de farmacoquímica teoría Clave 2141114, Grupo CM-01 CBI



Dr. Yoarhy A. Amador Sánchez
yoarhy@xanum.uam.mx

Introducción al diseño de fármacos



Diseño



Síntesis de fármacos



OBJETIVOS DE LA CLASE

Objetivo General

Que al final de la UEA el alumno sea capaz de:

Profundizar en el conocimiento de algunos temas de actualidad en el campo de la Farmacoquímica.

Objetivos Específicos

Que al final de la UEA el alumno sea capaz de:

Aplicar las herramientas experimentales y teóricas adquiridas en los cursos previos a un tema particular de Farmacoquímica.

EVALUACIÓN DEL CURSO

Prácticas computacionales 30%

Seminarios 20%

Exámenes 50% (2 exámenes 25% cada uno)

1er examen, 19 de febrero de 2026

2do examen, 26 de marzo de 2026



TEMARIO

1. Diseño racional de fármacos.

El diseño racional de fármacos emplea herramientas computacionales para identificar y optimizar moléculas bioactivas a partir del conocimiento del blanco biológico, integrando enfoques basados en el ligando y en la estructura. Estas estrategias permiten evaluar afinidad de unión, selectividad y propiedades farmacocinéticas (ADME) de forma *in silico*, apoyando la selección de candidatos con potencial terapéutico.

2. Caracterización estructural y termodinámica fármaco–diana.

La interacción fármaco–receptor se analiza mediante modelos moleculares y parámetros termodinámicos como la energía libre de unión (ΔG), entalpía (ΔH) y entropía (ΔS).

3. Dinámica molecular aplicada al diseño de fármacos.

La dinámica molecular describe el comportamiento conformacional de sistemas proteína–ligando en el tiempo mediante campos de fuerza, permitiendo analizar estabilidad estructural, flexibilidad y energía libre de unión, así como validar resultados de docking y predecir la viabilidad biológica del candidato a fármaco.

Primer examen. **19 de febrero de 2026**



TEMARIO

4. Síntesis de moléculas heterocíclicas de importancia farmacéutica.

La síntesis de heterociclos de interés farmacéutico se basa en metodologías modernas como reacciones de acoplamiento, procesos radicalarios, catálisis organometálica y estrategias foto- y electroquímicas, así como en métodos clásicos y multicomponentes para la construcción eficiente de anillos y sistemas poliheterocíclicos presentes en fármacos como piridinas, indoles, quinolinas, pirimidinas y triazoles, con un enfoque orientado a la actividad biológica.

5. Síntesis de análogos farmacéuticos por metodologías no convencionales.

La obtención de análogos bioactivos emplea rutas sintéticas alternativas como reacciones multicomponente, catálisis bajo luz visible y técnicas asistidas por microondas, ultrasonido y mecanoquímica, integrando principios de química verde y estrategias de diversificación estructural rápida para explorar relaciones estructura–actividad y evaluar la viabilidad sintética de compuestos propuestos por modelado molecular.

6. Discusión de artículos y ejemplos de síntesis total actuales.

El análisis de literatura reciente en síntesis total de productos bioactivos permite evaluar críticamente estrategias sintéticas modernas, correlacionando la planeación retrosintética con la eficiencia, selectividad y optimización de rutas empleadas en el desarrollo de moléculas con relevancia farmacéutica.



SEMINARIOS

El seminario será individual y abordará el contenido de algún artículo científico original de investigación que aborde temas relacionados con la síntesis de moléculas orgánicas bioactivas.

SEMINARIOS SÍNTESIS DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS	
Seminario 1. 27/01/26 César	Seminario 5. 24/02/26 Andrea
Seminario 2. 03/02/26 Noé	Seminario 6. 3/03/26 Diego
Seminario 3. 10/02/26 Isabel	Seminario 7. 10/03/26
Seminario 4. 17/02/26	Seminario 8. 17/03/26
	Seminario 9. 24/03/26



Rúbrica de para calificar los seminarios

Criterio	Descripción	Puntaje (1–4)
1. Comprensión del artículo	El estudiante demuestra comprensión clara del objetivo, metodología, resultados y conclusiones del artículo.	
2. Claridad y organización	La presentación está bien estructurada, con ideas claras, secuencia lógica y uso adecuado del tiempo asignado.	
3. Dominio del tema	Utiliza correctamente términos técnicos, y no depende exclusivamente de leer diapositivas o notas.	
4. Apoyo visual y recursos	Las diapositivas (u otro recurso visual) son claras, legibles, con esquemas, tablas o gráficos relevantes y bien explicados.	
5. Análisis y participación	Ofrece un análisis crítico del artículo y responde con claridad a preguntas del docente o compañeros.	

Diseño racional de fármacos

Es un proceso sistemático que busca desarrollar moléculas bioactivas optimizadas para interactuar específicamente con un blanco biológico (como una enzima, receptor o proteína). Este proceso combina conocimientos de química, biología, farmacología y herramientas computacionales.

Etapas

- Identificar la enfermedad a tratar
- Identificar el blanco farmacológico
- Establecer procedimientos de prueba
- Encontrar un compuesto líder
- Identificar relaciones Estructura–Actividad
- Identificar un farmacóforo
- Diseño del fármaco – optimizando interacciones con el blanco
- Diseño del fármaco – optimizando propiedades farmacocinéticas
- Pruebas toxicológicas y de seguridad
- Desarrollo químico y producción
- Patentes y asuntos regulatorios
- Pruebas clínicas

1. Identificación de la enfermedad a tratar

Relevancia médica

¿Qué tan grave o frecuente es la enfermedad?
¿Qué impacto tiene en la salud pública?



Malaria

249 millones de casos al año

Carga de la enfermedad

¿Ya existen tratamientos efectivos?
¿El tratamiento actual es caro, tóxico o poco eficaz?
Enfermedades con **pocas o ninguna opción terapéutica**
suelen ser priorizadas (Ej. enfermedades raras).

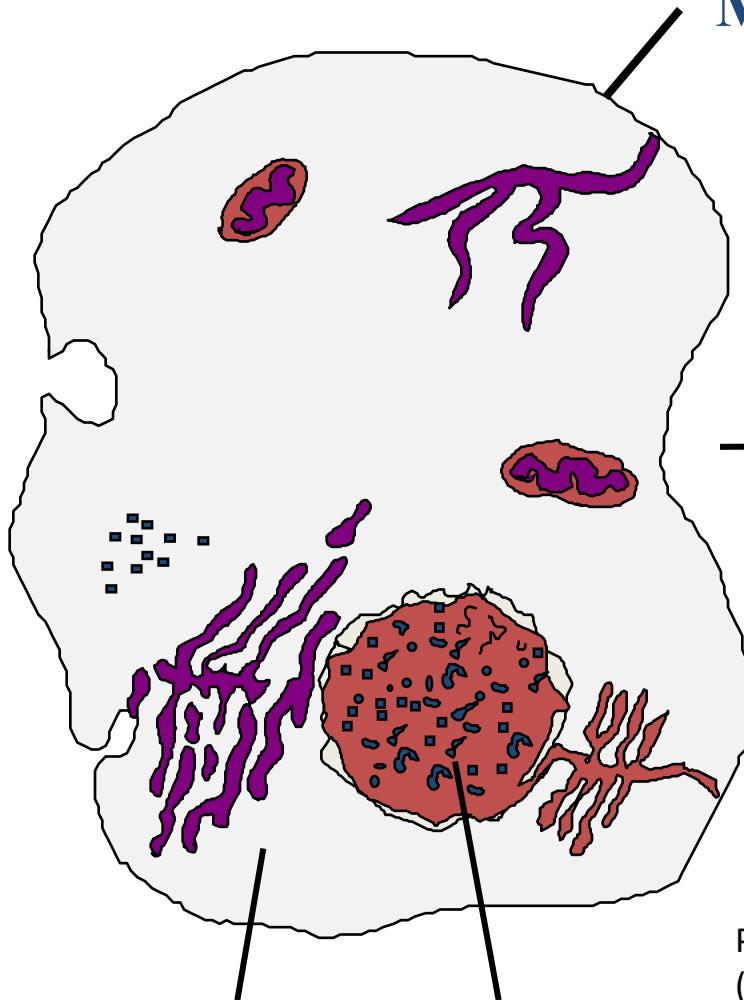


Síndrome de Rett (muy rara y grave)

1 de cada 10,000 a 15,000 niñas

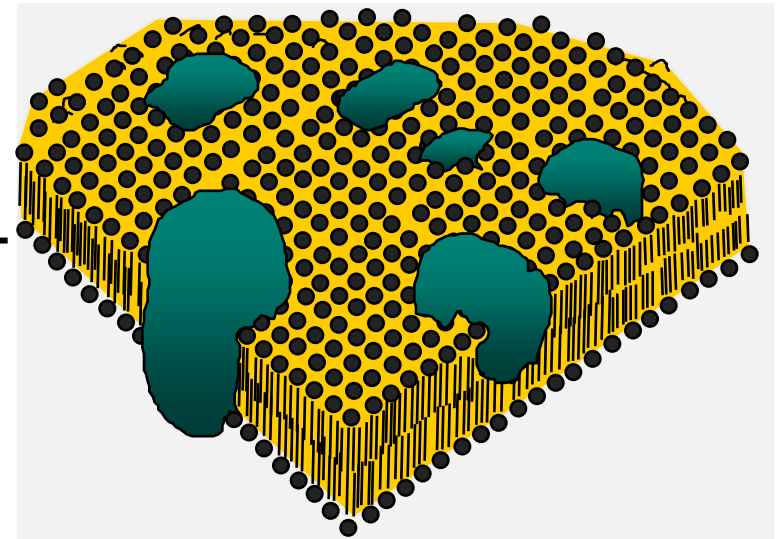
Estructura de la célula

Membrana plasmática



Citoplasma

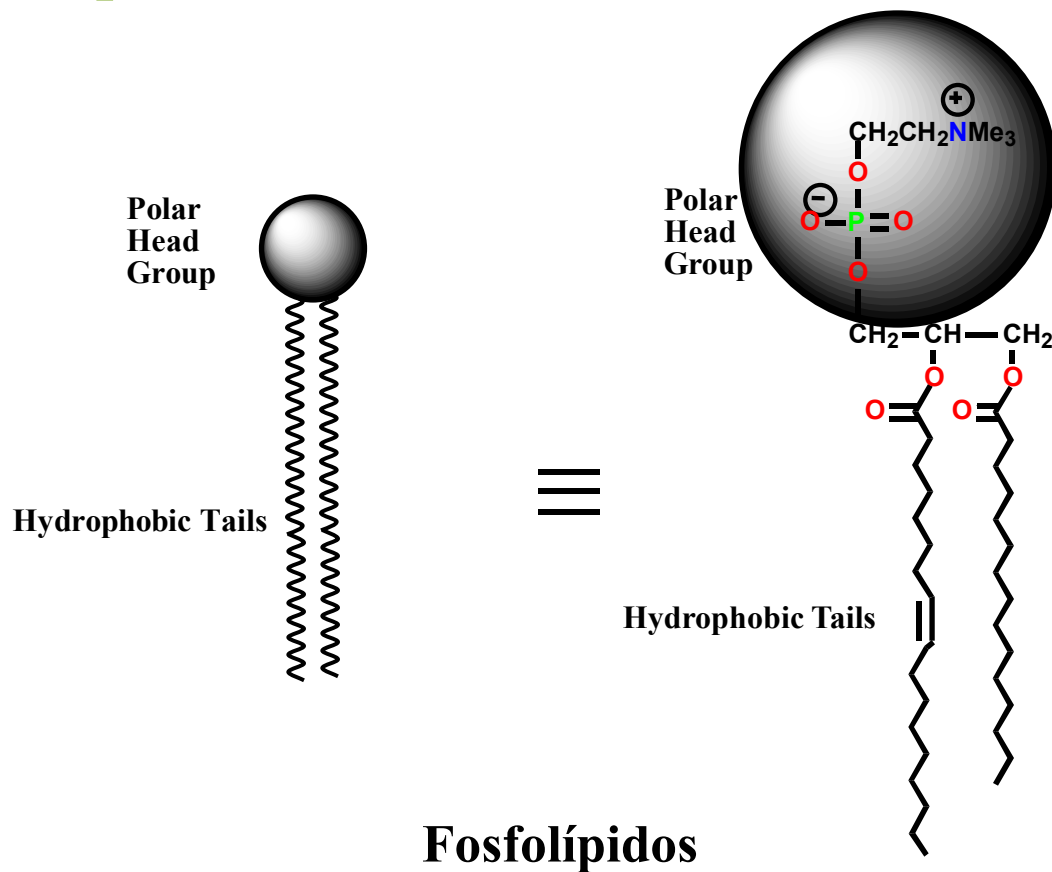
Núcleo



Bicapa de fosfolípidos

Patrick, G. L. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry* (6th ed.). Oxford University Press.

Membrana plasmática





Consideraciones de la membrana plasmática

- La membrana está formada por una bicapa de fosfolípidos.
- Las colas hidrofóbicas interactúan entre sí mediante fuerzas de Van der Waals y están ocultas del medio acuoso.
- Los grupos cabeza polares interactúan con el agua en las superficies interna y externa de la membrana.
- La membrana celular proporciona una barrera hidrofóbica alrededor de la célula, lo que impide el paso del agua y de moléculas polares.
- Proteínas están incrustadas en la membrana celular (canales iónicos, receptores, enzimas y proteínas transportadoras).



Concentración inhibitoria media (IC_{50})

Rango de IC_{50}

< 1 nM

1–100 nM

100 nM – 1 μ M

1–10 μ M

> 10 μ M

Interpretación

Excelente inhibidor (muy potente)

Muy bueno (alta potencia)

Bueno (potencia aceptable)

Moderado (requiere optimización)

Débil inhibidor (baja potencia)

Compuestos *Hits*, cuya potencia farmacológica se ubica entre 1 y 10 μ M,

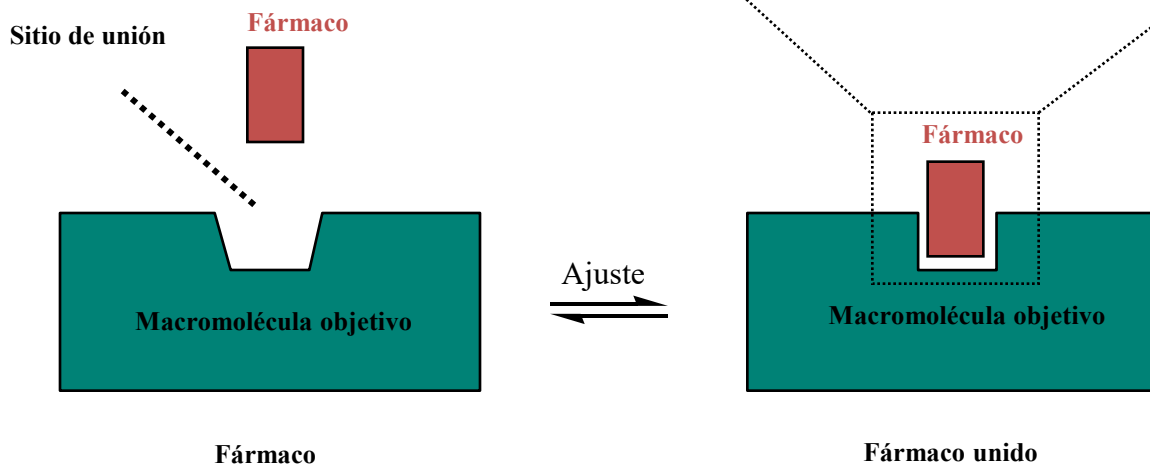
Compuestos *Lead* (Líderes o cabeza de serie), cuya potencia muestra magnitudes de orden nanomolar (< 1 000 nM).

Lipinski, C. A., *et al.* *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, **23**(1–3), 3–25.

Drug targets (Blancos terapéuticos)

Moléculas del cuerpo humano (o de un patógeno) con las que un fármaco interacciona para producir un efecto terapéutico.

Esto es importante para el efecto farmacológico del fármaco.





Drug targets (Blancos terapéuticos)

Lípidos

- Lípidos de la membrana celular

Proteínas

- Receptores
- Enzimas
- Proteínas transportadoras
- Proteínas estructurales (ej. tubulina)

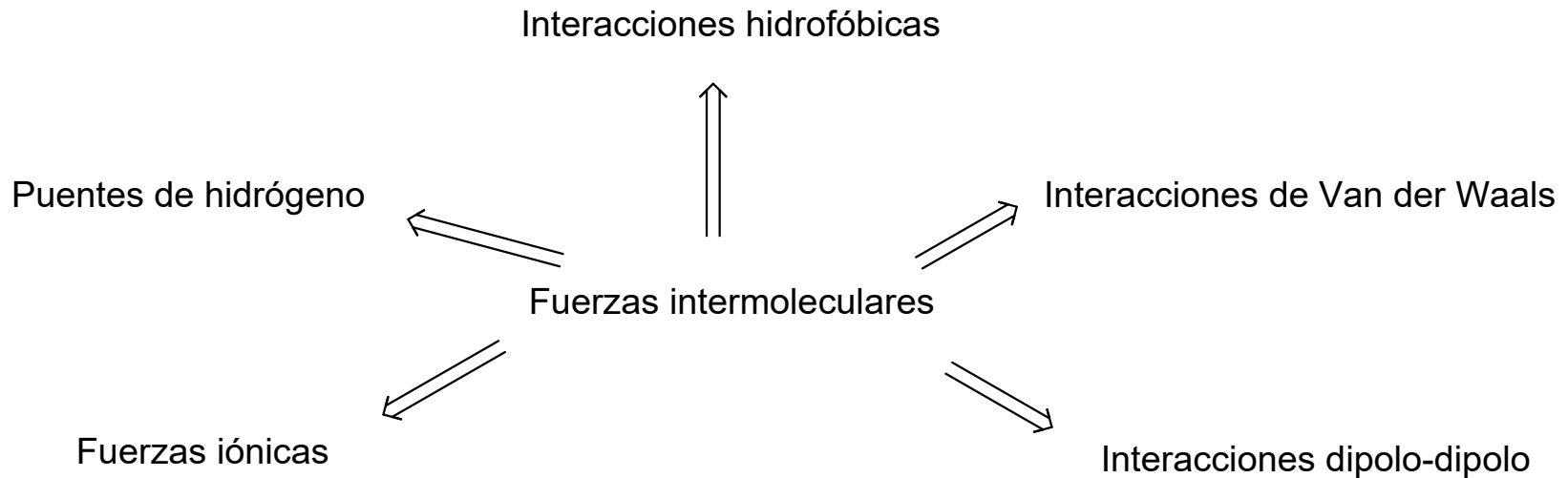
Ácidos nucleicos

- ADN
- ARN

Carbohidratos

- Carbohidratos de superficie celular
- Antígenos y moléculas de reconocimiento

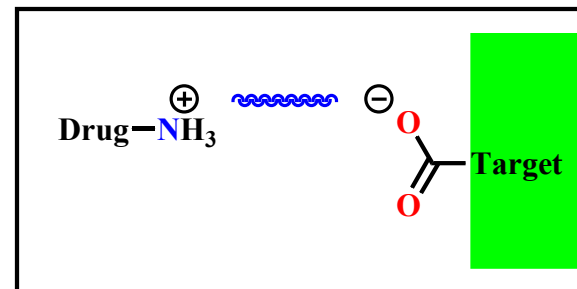
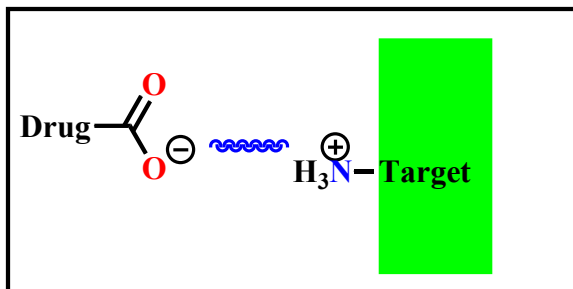
Fuerzas intermoleculares



Las fuerzas intermoleculares son interacciones físicas que ocurren entre moléculas diferentes y que no implican enlaces covalentes. Estas fuerzas determinan cómo las moléculas se reconocen, se unen y se estabilizan entre sí. En el diseño de fármacos, estas fuerzas son fundamentales para entender cómo un fármaco se acopla a su blanco molecular, como una enzima o un receptor, y cómo ejerce su efecto biológico.

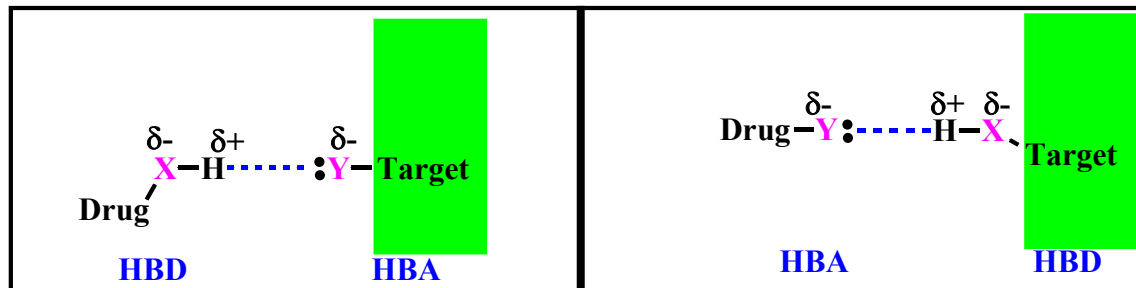
Fuerzas electrostáticas

- Las más fuertes de las fuerzas intermoleculares (20–40 kJ/mol)
- Ocurren entre grupos con cargas opuestas
- La fuerza de la interacción iónica es inversamente proporcional a la distancia entre los dos grupos cargados
- Las interacciones son más fuertes en ambientes hidrofóbicos
- La fuerza de esta interacción disminuye menos rápidamente con la distancia en comparación con otras fuerzas intermoleculares
- Los enlaces iónicos son las interacciones iniciales más importantes cuando un fármaco entra al sitio de unión



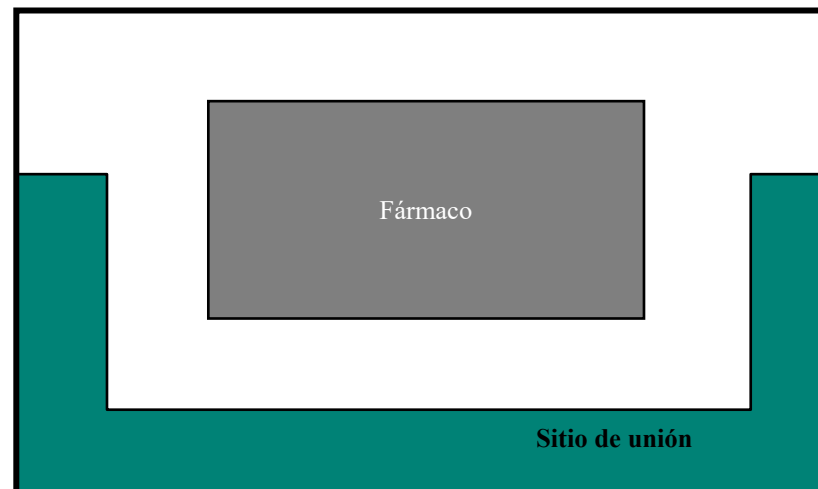
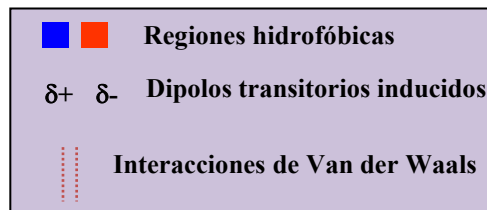
Interacción por puente de hidrógeno

- Varían en intensidad
- Son más débiles que las interacciones electrostáticas, pero más fuertes que las interacciones de Van der Waals
- Un puente de hidrógeno ocurre entre un hidrógeno deficiente en electrones y un heteroátomo rico en electrones (N o O)
- El hidrógeno deficiente en electrones normalmente está unido a un heteroátomo (O, N)
- El hidrógeno deficiente en electrones se denomina donador de puente de hidrógeno
- El heteroátomo rico en electrones se denomina aceptor de puente de hidrógeno



Interacción por fuerzas de Van der Waals

- Interacciones muy débiles (2–4 kJ/mol)
- Ocurren entre regiones hidrofóbicas del fármaco y su blanco molecular
- Zonas transitorias de alta y baja densidad electrónica generan dipolos temporales
- Las interacciones disminuyen rápidamente con la distancia
- El fármaco debe estar muy cerca del sitio de unión para que ocurran estas interacciones
- La contribución total de las interacciones de Van der Waals puede ser crucial para la unión del fármaco

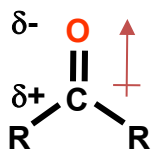




Interacciones dipolo-dipolo

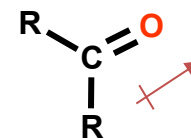
- Pueden ocurrir si tanto el fármaco como el sitio de unión tienen momentos dipolares.
- Los dipolos se alinean entre sí cuando el fármaco entra en el sitio de unión.
- La alineación de los dipolos orienta la molécula dentro del sitio de unión.
- Esta orientación es beneficiosa si otros grupos de unión están posicionados correctamente con respecto a las regiones de unión correspondientes.
- La orientación es perjudicial si los grupos de unión no están bien posicionados.
- La fuerza de la interacción disminuye con la distancia más rápidamente que en las interacciones electrostáticas, pero menos rápidamente que en las interacciones de van der Waals.

Interacciones dipolo-dipolo



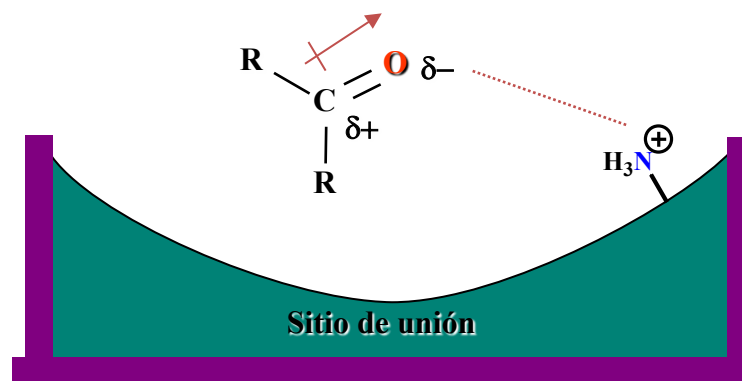
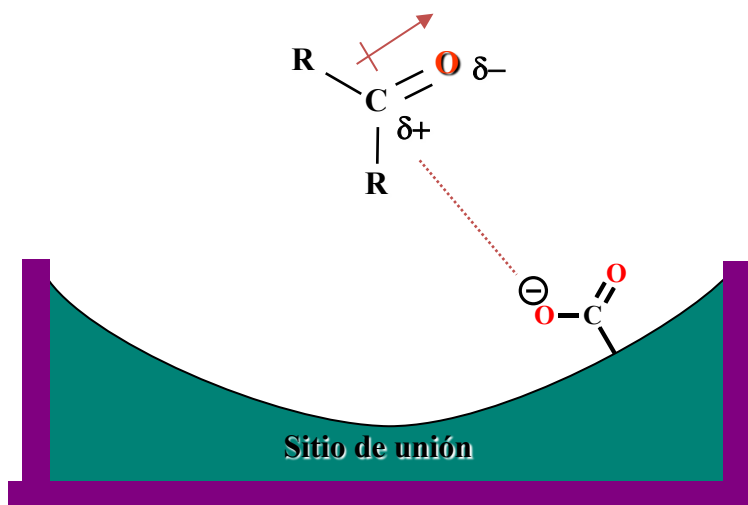
Momento dipolar

Momento
dipolar localizado



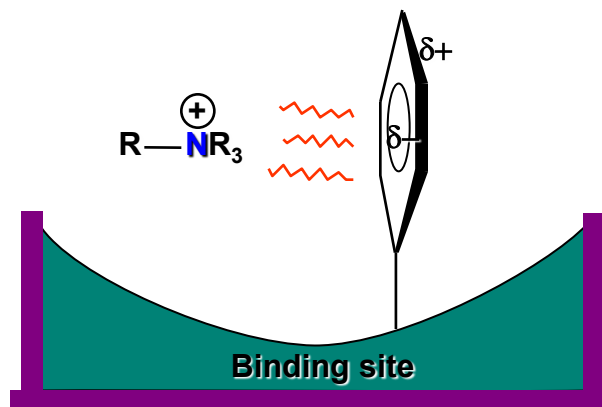
Interacciones ion-dipolo

- Ocurren cuando la carga de una molécula interactúa con el momento dipolar de otra.
- Son más fuertes que las interacciones dipolo-dipolo.
- La fuerza de la interacción disminuye con la distancia menos rápidamente que en el caso de una interacción dipolo-dipolo.



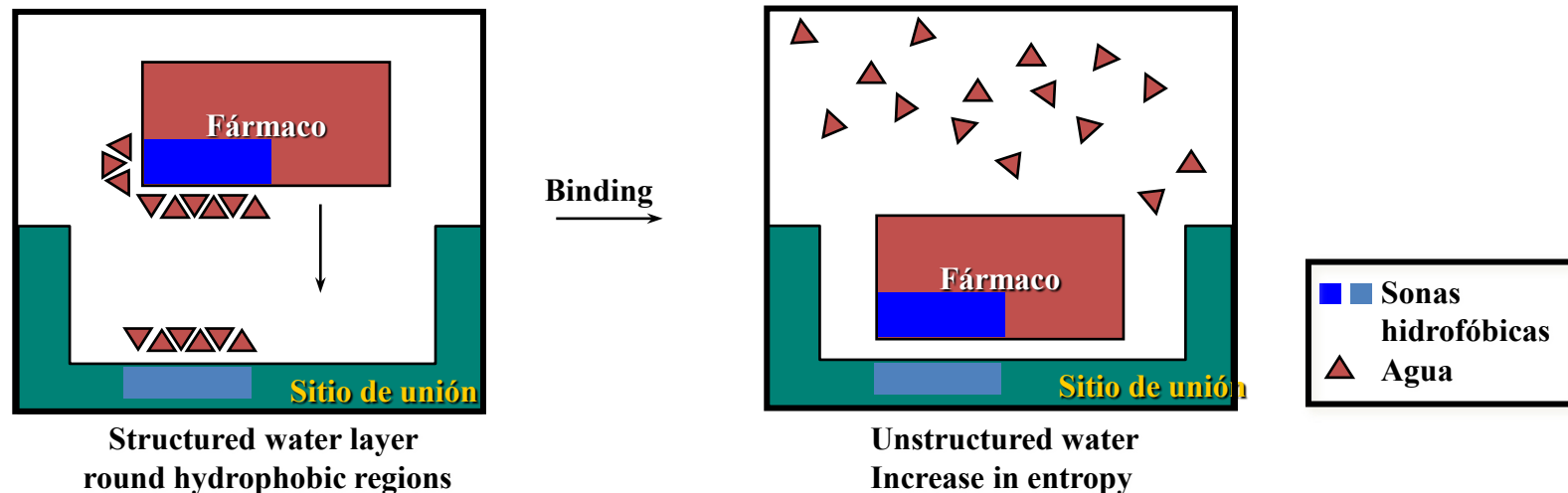
Interacciones de dipolo inducido

- Ocurren cuando la carga de una molécula induce un dipolo en otra.
- Pueden ocurrir entre un ion amonio cuaternario y un anillo aromático.



Interacciones hidrofóbicas

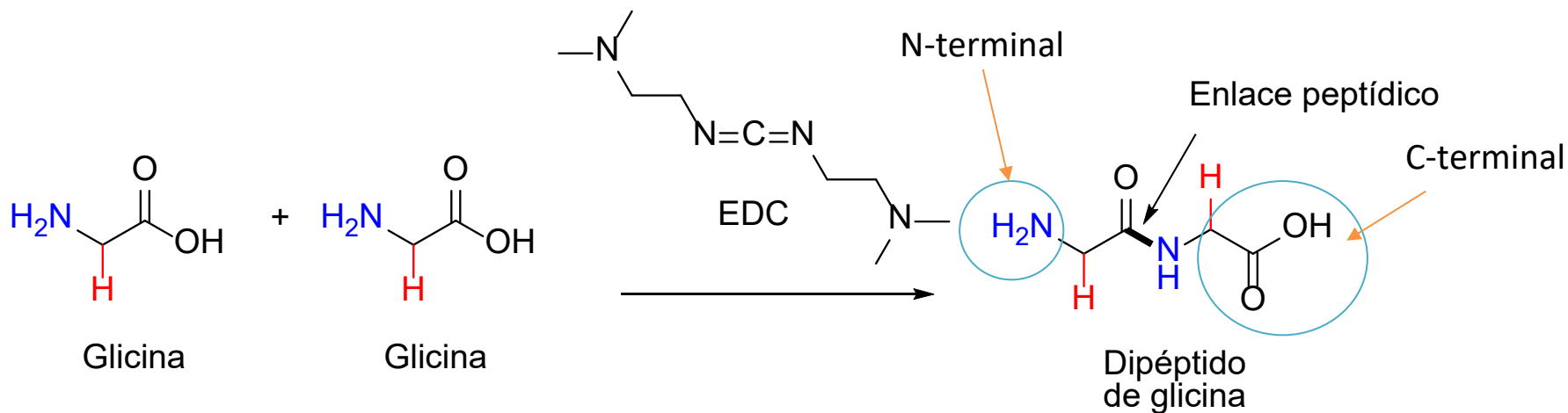
- Las regiones hidrofóbicas de un fármaco y su objetivo no están solvatadas
- Las moléculas de agua interactúan entre sí y forman una capa ordenada junto a las regiones hidrofóbicas — lo que genera una entropía negativa.
- Las interacciones entre las regiones hidrofóbicas del fármaco y su objetivo "liberan" esas moléculas de agua ordenadas.
- Esto resulta en un aumento de la entropía.
- Es beneficioso para la energía de unión.



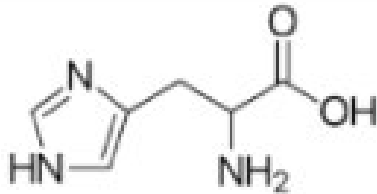
Estructura de las proteínas

¿Cómo están formadas las proteínas?

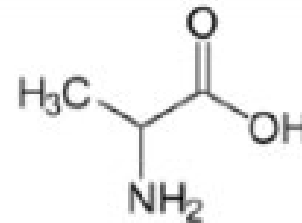
Las proteínas están formadas por unidades más pequeñas llamadas aminoácidos, que se unen entre sí mediante enlaces especiales conocidos como enlaces peptídicos. Cuando dos o más aminoácidos se unen por estos enlaces, forman cadenas llamadas péptidos. A medida que la cadena crece y se pliega en formas específicas, se convierte en una proteína funcional. La secuencia y el orden de los aminoácidos determinan la estructura y función de cada proteína en el cuerpo, desde formar tejidos hasta facilitar reacciones químicas.



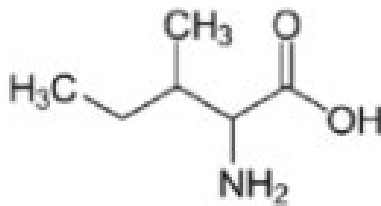
Aminoácidos esenciales



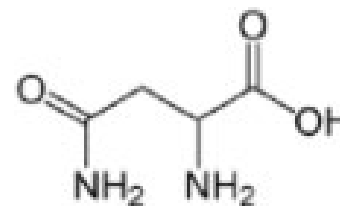
Histidine
(His)



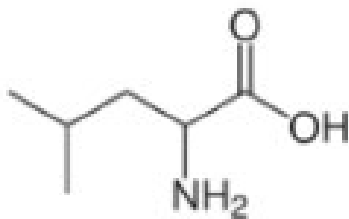
Alanine
(Ala)



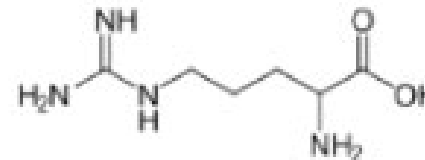
Isoleucine
(Ile)



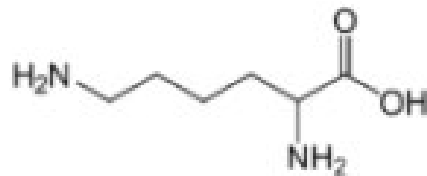
Asparagine
(Asn)



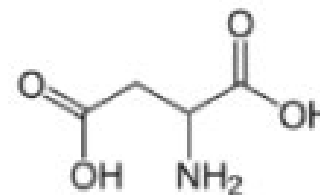
Leucine
(Leu)



Arginine
(Arg)

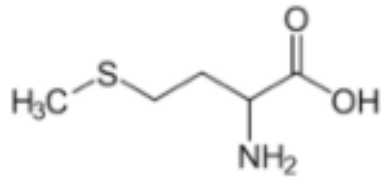


Lysine
(Lys)

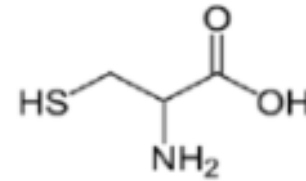


Aspartic acid
(Asp)

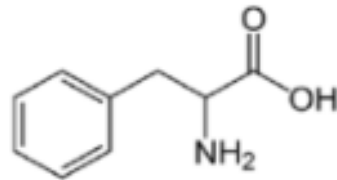
Aminoácidos esenciales



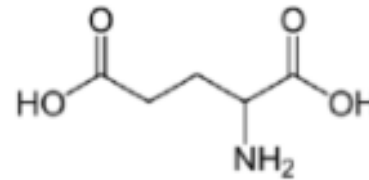
Methionine
(Met)



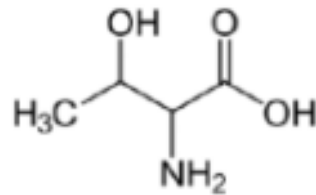
Cysteine**
(Cys)



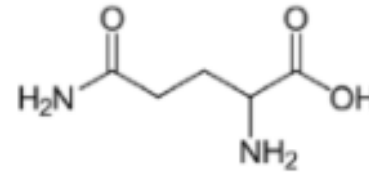
Phenylalanine
(Phe)



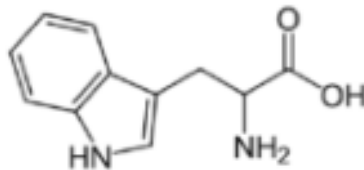
Glutamate
(Glu)



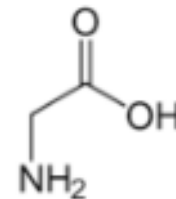
Threonine
(Thr)



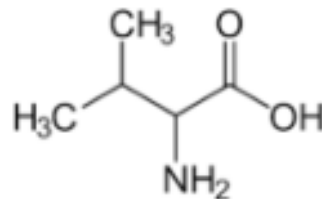
Glutamine
(Gln)



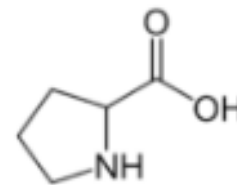
Tryptophan
(Trp)



Glycine
(Gly)

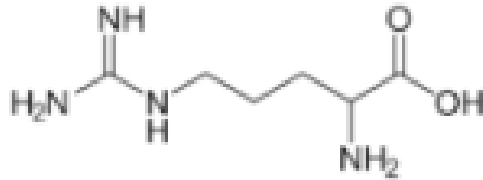


Valine
(Val)

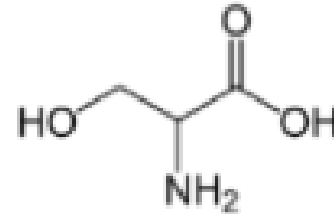


Proline
(Pro)

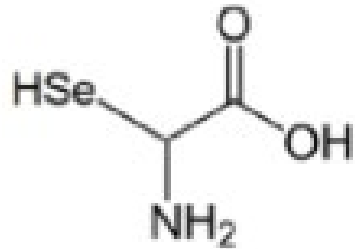
Aminoácidos esenciales



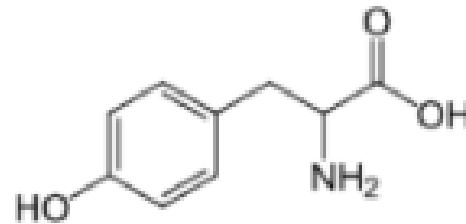
Arginine*
(Arg)



Serine
(Ser)



**Seleno-
cysteine******
(Sec)



Tyrosine**
(Tyr)

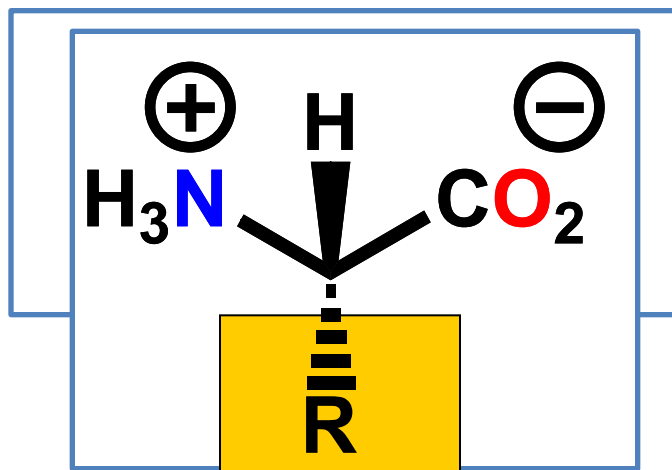
Códigos de aminoácidos

Alanina	Ala A
Arginina	Arg R
Asparagina	Asn N
Ácido aspártico	Asp D
Cisteína	Cys C
Ácido glutámico	Glu E
Glutamina	Gln Q
Glicina	Gly G
Prolina	Pro P

1. ¡Son quirales!
2. *L*-aminoácidos presentes en la bioquímica del cuerpo humano
3. Todos son enantiómeros *S*

Serina	Ser S
Tirosina	Tyr Y
Histidina	His H
Isoleucina	Ile I
Leucina	Leu L
Lisina	Lys K
Metionina	Met M
Fenilalanina	Phe F
Treonina	Thr T
Triptófano	Trp W
Valina	Val V

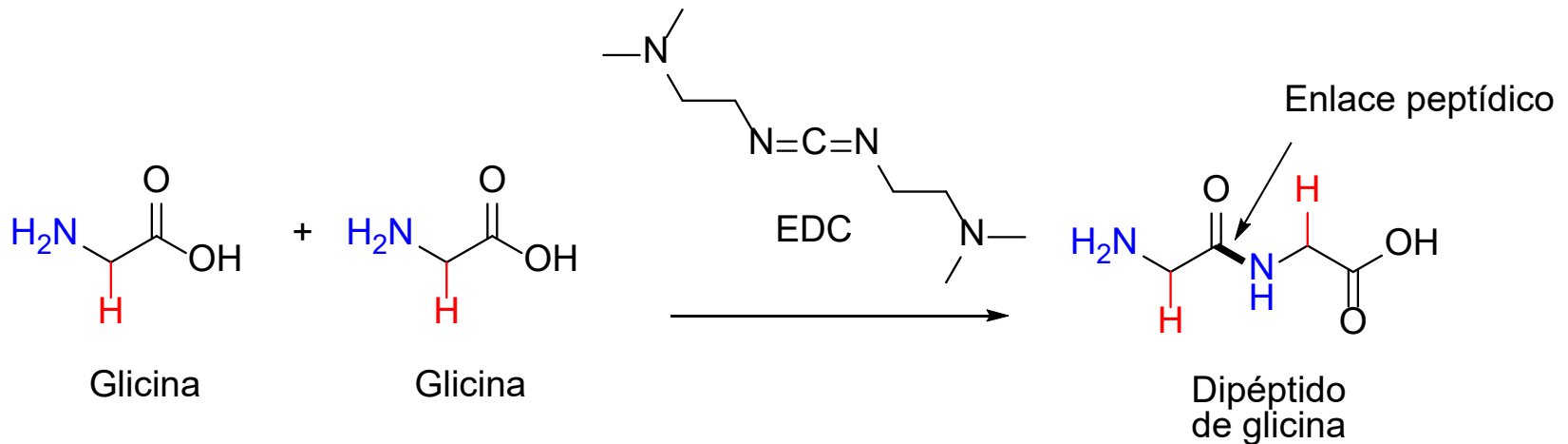
Zwitterion



Cadena

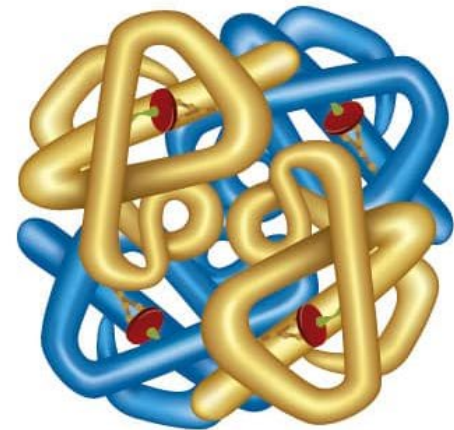
Estructura primaria de las proteínas

La estructura primaria de una proteína es la secuencia lineal de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Esta secuencia está determinada genéticamente y define las propiedades y funciones de la proteína. Aunque parezca simple, cualquier cambio en un solo aminoácido puede alterar profundamente su función.

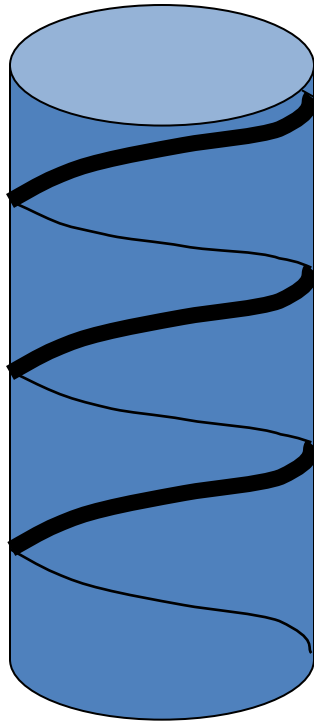


Estructura secundaria de las proteínas

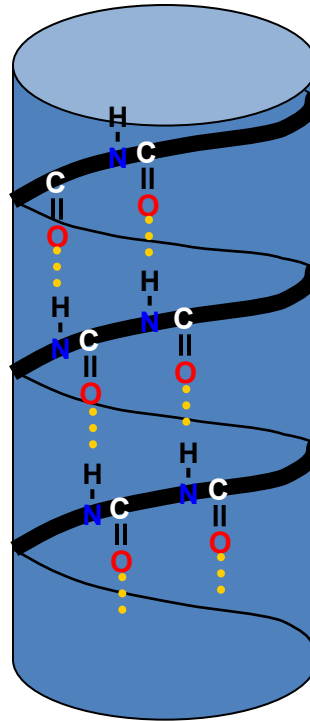
La estructura secundaria se refiere a patrones repetitivos de plegamiento de la cadena de aminoácidos, estabilizados por enlaces de hidrógeno. Los dos tipos más comunes son la **hélice alfa** y la **lámina beta**. Estas estructuras ayudan a dar forma y estabilidad a la proteína.



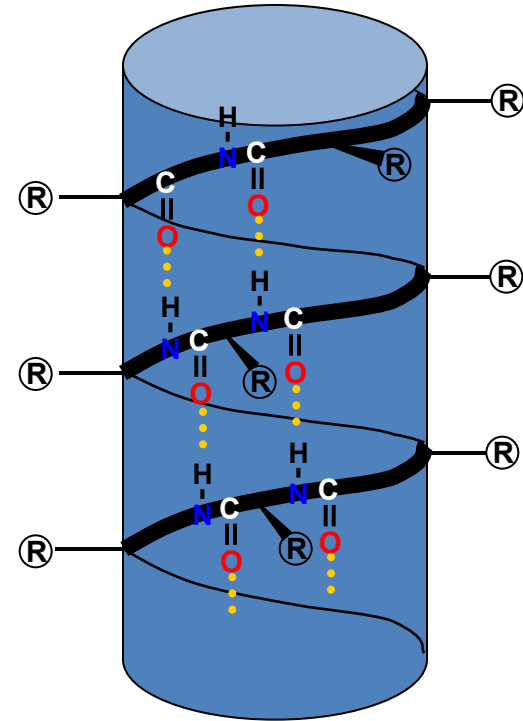
α -hélice



Esqueleto de la α -hélice

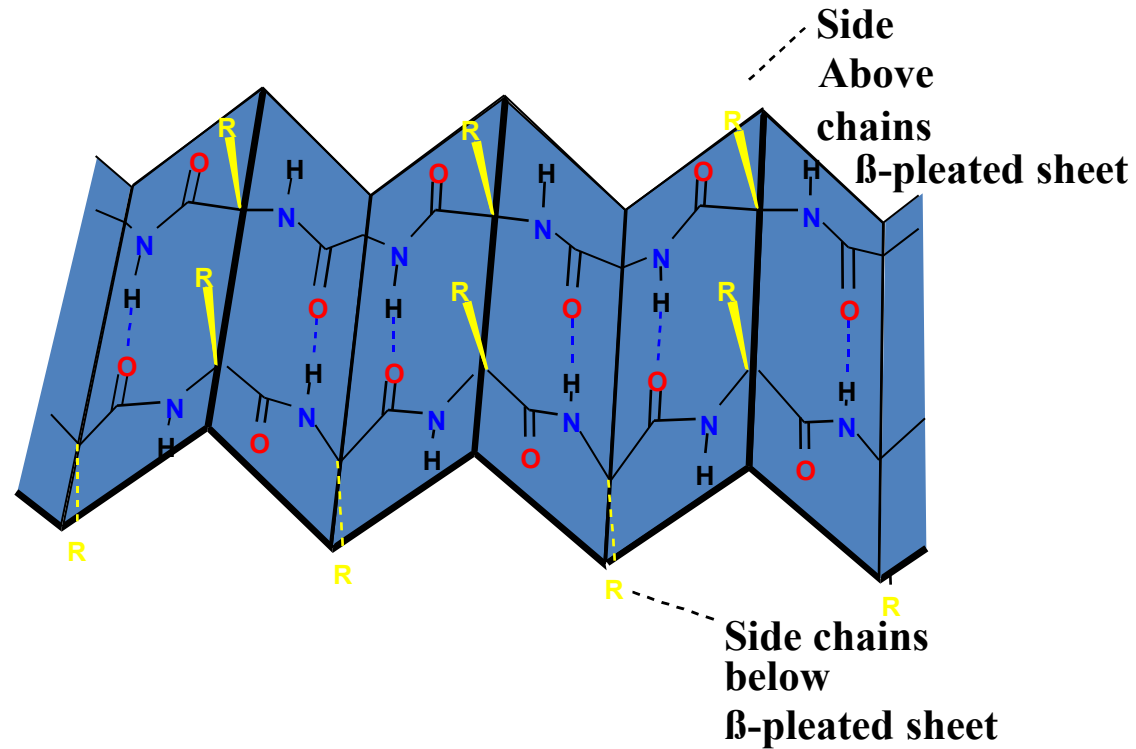


**⋮ Puentes de hidrógeno
Entre los diferentes enlaces
peptídicos**



Posición de las cadenas

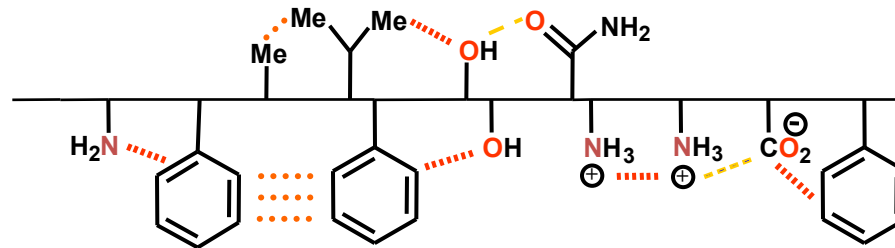
• Láminas β



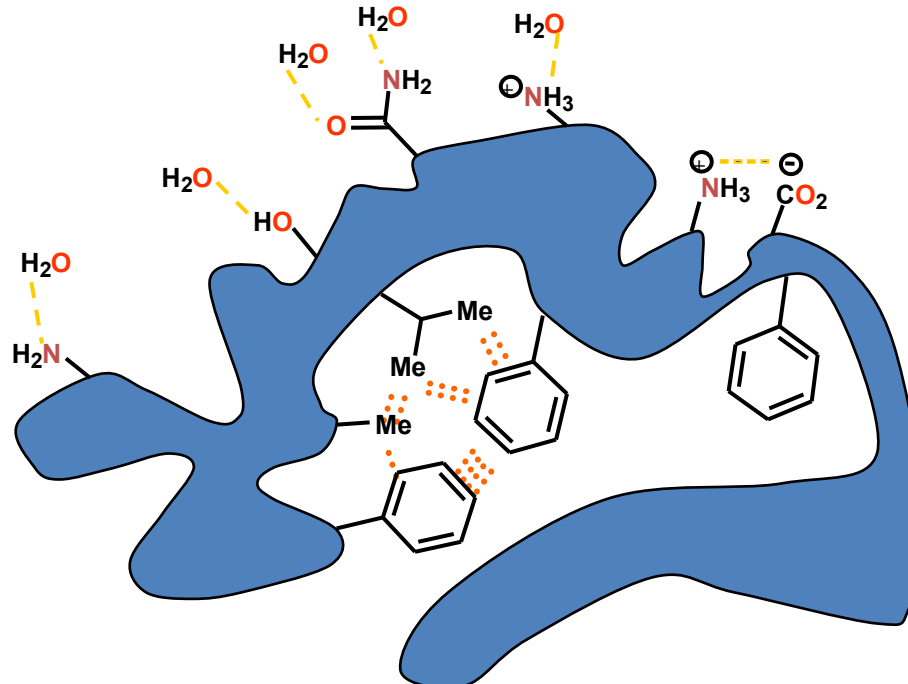


Estructura terciaria de las proteínas

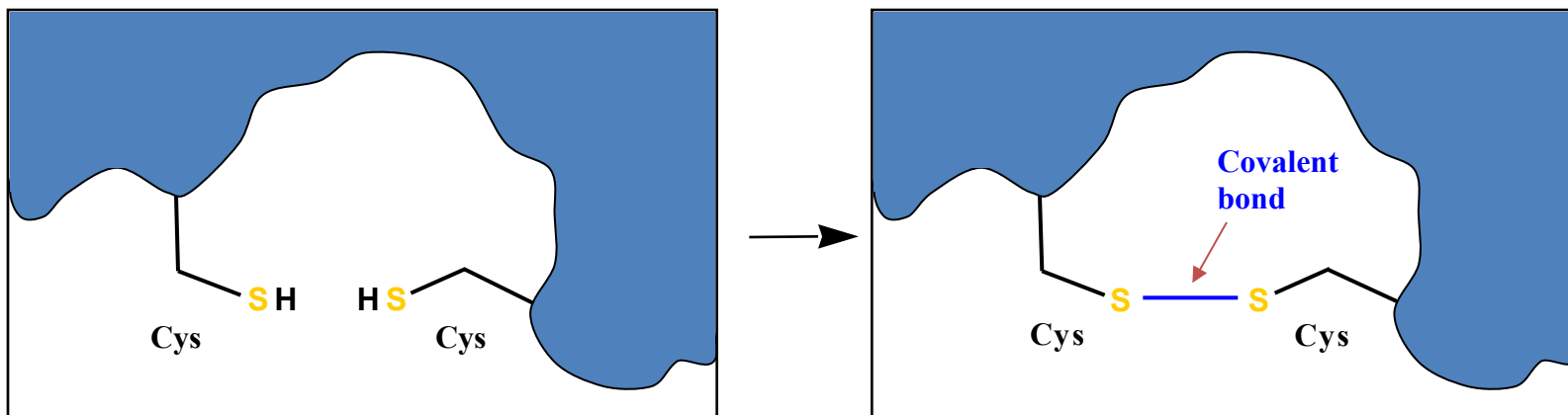
La estructura terciaria describe el plegamiento tridimensional completo de una cadena polipeptídica. **Este nivel estructural se mantiene mediante interacciones entre los grupos R de los aminoácidos, como enlaces de hidrógeno, puentes disulfuro, fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas. Esta estructura determina la forma funcional de la proteína.**



..... Interacciones repulsivas Interacciones de Van der Waals
----- Puentes de hidrógeno
----- Interacciones iónicas

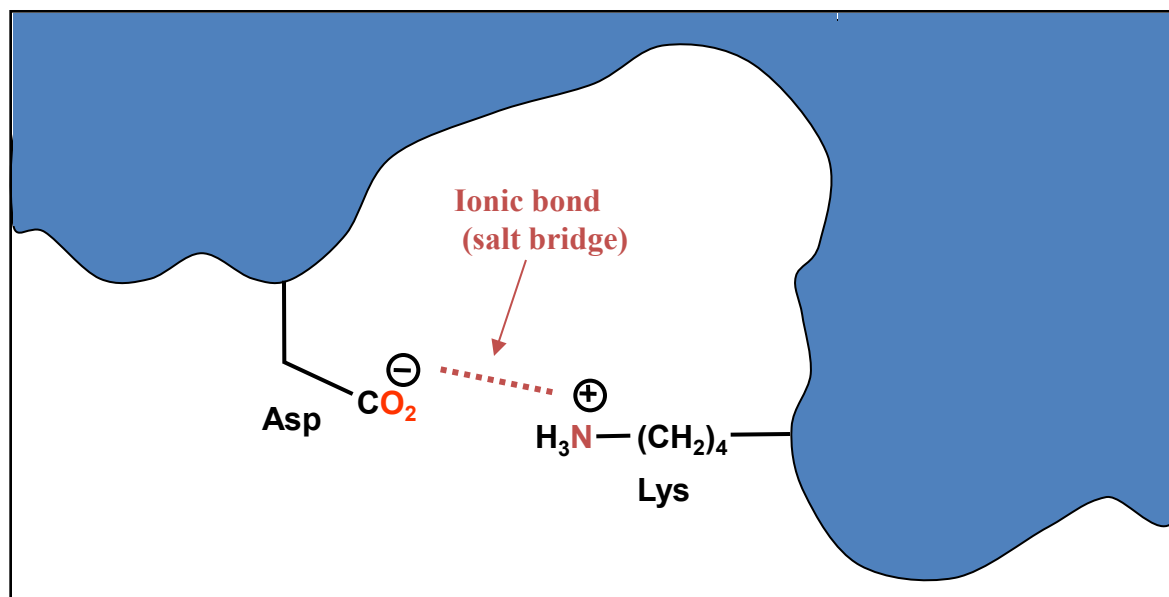


Enlaces covalentes



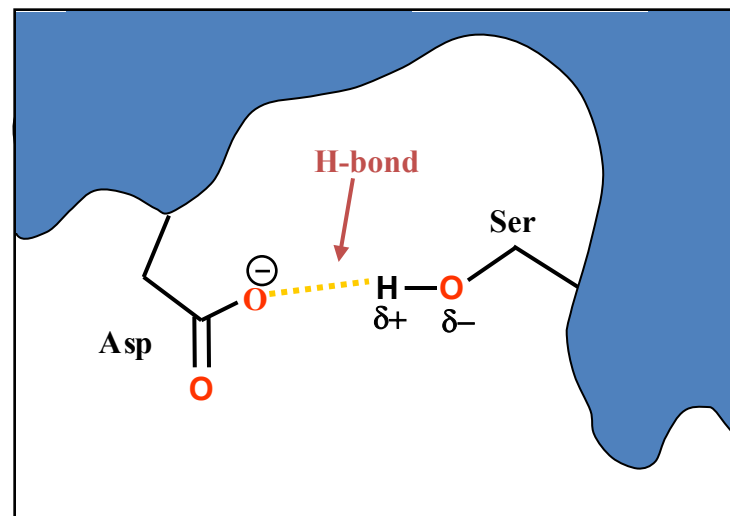
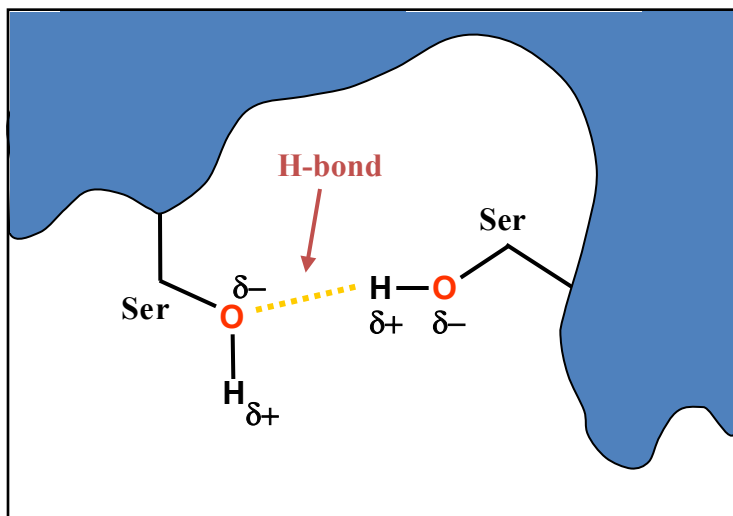
Patrick, G. L. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry* (6th ed.). Oxford University Press.

Interacciones iónicas o electrostáticas



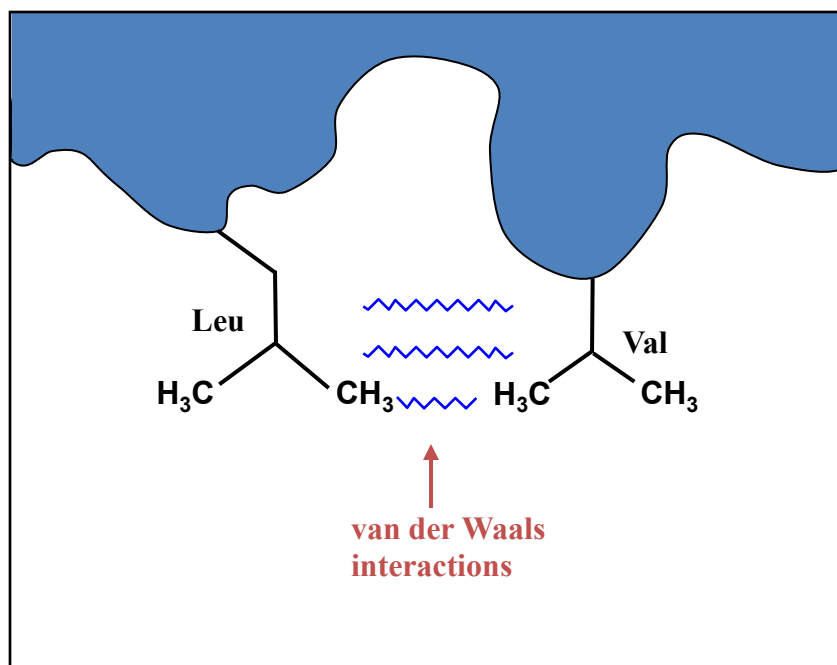
Lipinski, C. A., *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, **23**(1–3), 3–25.

Puentes de hidrógeno

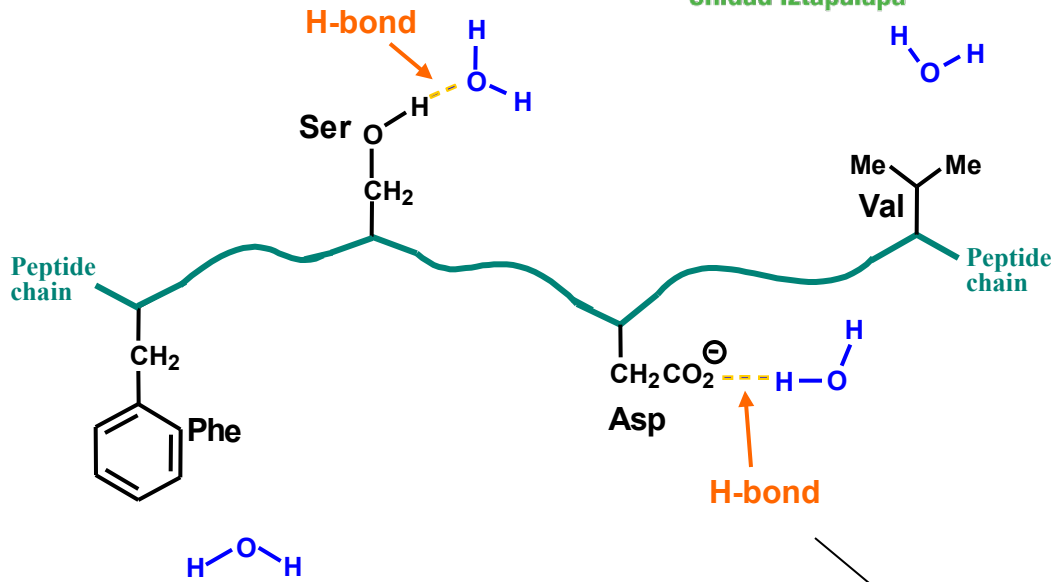


Patrick, G. L. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry* (6th ed.). Oxford University Press.

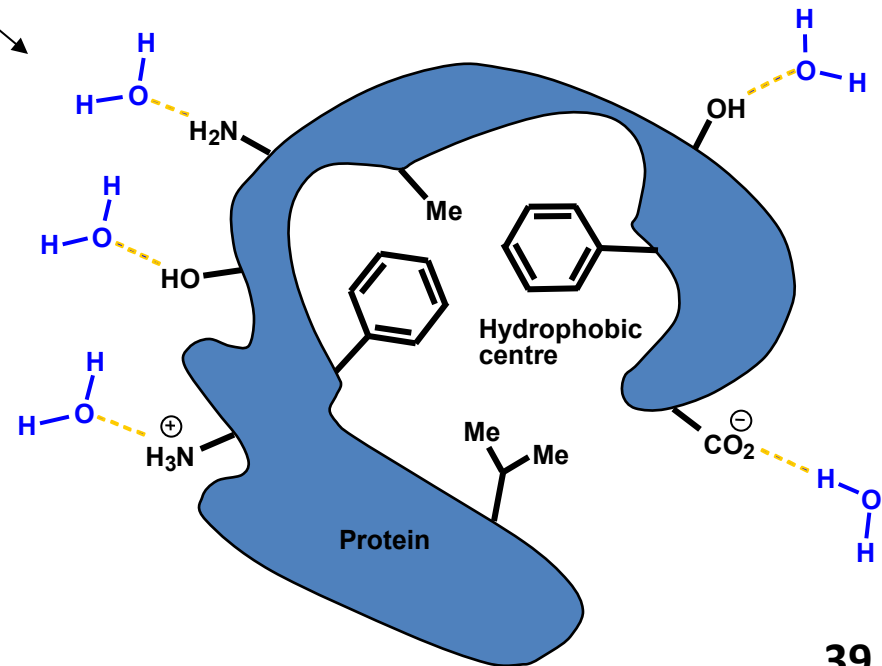
Interacciones de Van der Waals



Patrick, G. L. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry* (6th ed.). Oxford University Press.

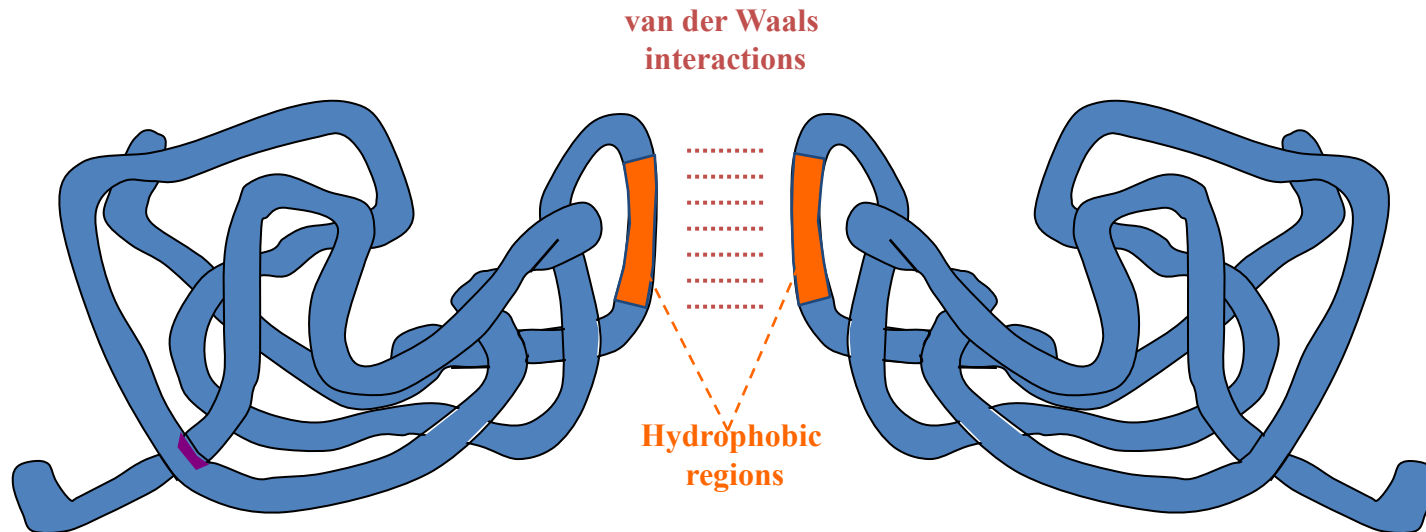


Folding



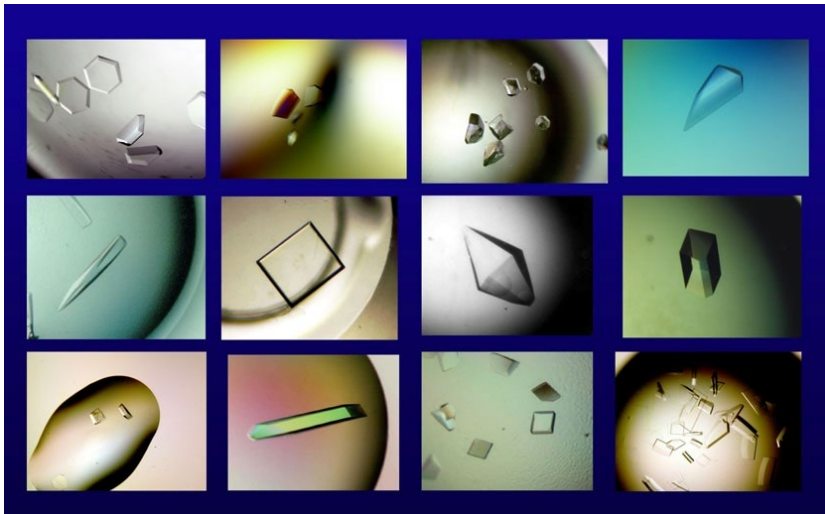
La estructura cuaternaria

No todas las proteínas la presentan, pero cuando existe, la estructura cuaternaria es la asociación de varias cadenas polipeptídicas (subunidades) en una sola proteína funcional. Un ejemplo clásico es la hemoglobina, formada por cuatro subunidades que trabajan juntas para transportar oxígeno.



¿Cómo se determinan las estructuras de las proteínas?

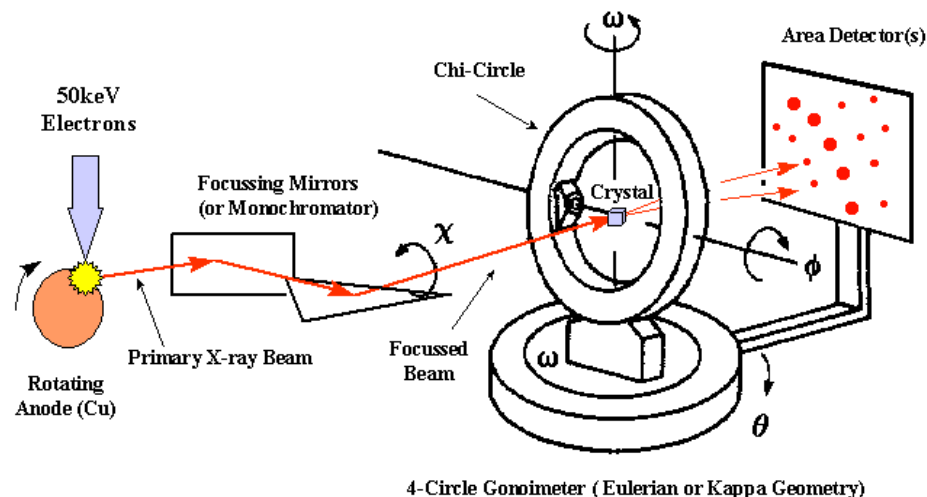
Cristalización de proteínas



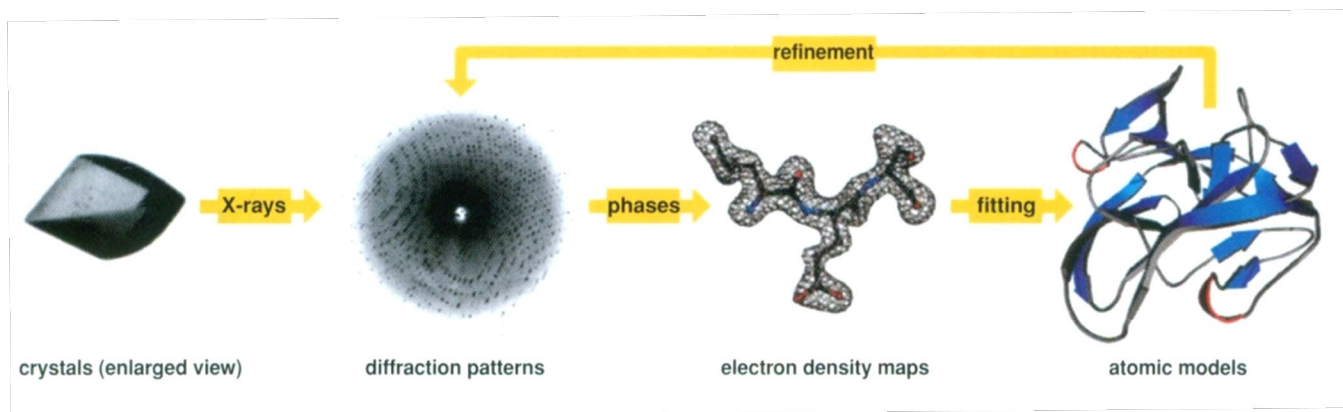
- Las proteínas cristalizan con el disolvente (agua)
- Alrededor de un 50% del cristal contiene moléculas de agua en su empaquetamiento

Técnica de difracción de rayos-X de proteínas

La difracción de rayos X es una técnica usada para determinar la estructura tridimensional de proteínas a nivel atómico. Consiste en hacer que un cristal de la proteína sea bombardeado por rayos X. Al interactuar con los electrones de la proteína, los rayos se dispersan y generan un patrón de difracción. Este patrón se analiza mediante cálculos computacionales para reconstruir la forma precisa de la proteína. Esta técnica ha sido clave para entender cómo funcionan muchas proteínas en el cuerpo.



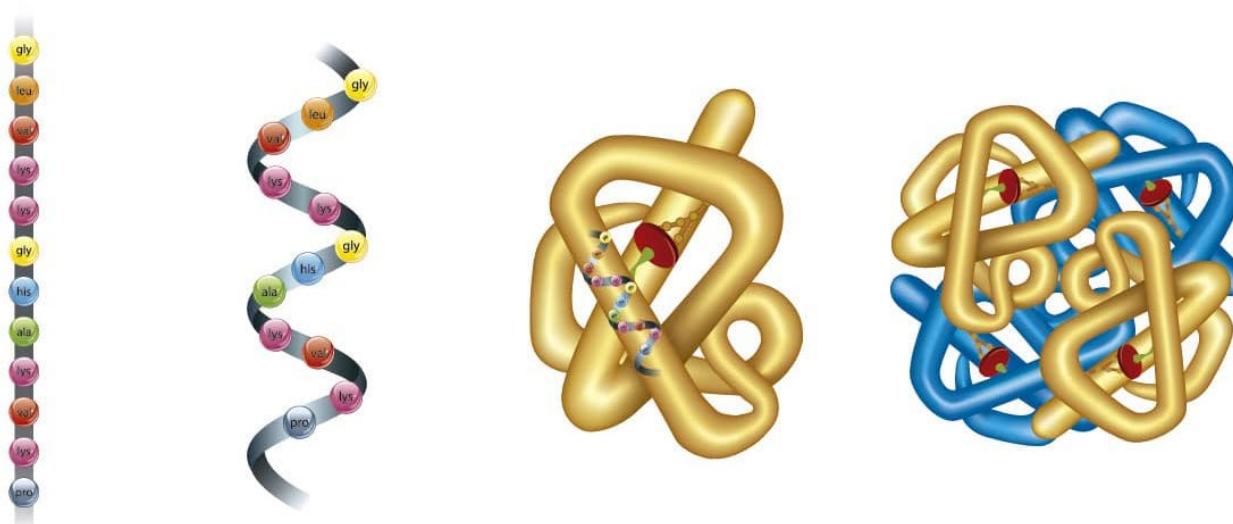
Refinamiento de la Estructura



El proceso de refinamiento es iterativo, en el cual se hacen pequeños cambios al modelo atómico, se calcula un nuevo patrón de difracción a partir del modelo y se compara con el patrón de difracción medido. La discrepancia entre los dos se expresa como el factor R . Para proteínas los factores R se encuentran generalmente en el intervalo de 15% a 20% para datos con resolución alrededor de **1.8-2.5 Å**, que es un intervalo de resolución común para complejos proteína-ligando.

Estructuras de las proteínas

El **PDB** es una base de datos internacional que almacena las estructuras tridimensionales de proteínas, ácidos nucleicos y otros complejos biológicos. Estas estructuras, determinadas por técnicas como la difracción de rayos X o la resonancia magnética nuclear, están disponibles de forma gratuita para la comunidad científica. Cada entrada en el PDB incluye información detallada sobre la forma, los átomos y la función de la molécula, lo que ayuda a entender cómo actúan las proteínas en los seres vivos.





El Banco de Datos de Proteínas (PDB, www.rcsb.org/pdb/home.do)

RCSB PDB Help Contact us MyPDB ▾

Deposit ▾ Search ▾ Visualize ▾ Analyze ▾ Download ▾ Learn ▾ About ▾ Careers COVID-19

RCSB PDB
PROTEIN DATA BANK

236,725
Structures
from the
PDB archive

1,068,577
Computed
Structure
Models
(CSM)

Include CSM

[Advanced Search](#) | [Browse Annotations](#) Help



Redesigned PDB Statistics Support Enhanced Functionality

[Explore Statistics](#)

Welcome

Deposit

Search

RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) enables breakthroughs in science and education by providing access and tools for exploration, visualization, and analysis of:

- Experimentally-determined 3D structures from the **Protein Data Bank (PDB)** archive
- Computed Structure Models (CSM)** from

May Molecule of the Month

