



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

### CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA II

**FEDERICO DA SETTIMO PASSETTI**

Anno accademico	2019/20
CdS	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
Codice	028CC
CFU	9

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA II	CHIM/08	LEZIONI	63	FEDERICO DA SETTIMO PASSETTI CONCETTINA LA MOTTA

#### Obiettivi di apprendimento

##### *Conoscenze*

Il corso in oggetto si propone di fornire le fondamentali conoscenze sulla progettazione, sintesi, proprietà chimico-fisiche e tossicologiche, e utilizzazione di alcune classi di farmaci. Particolare attenzione sarà inoltre rivolta alla comprensione dei meccanismi d'azione a livello molecolare e delle relazioni fra struttura chimica e attività biologica dei farmaci trattati, al fine di fornire allo studente i fondamenti per la progettazione dei farmaci su basi razionali. Il corso si propone inoltre di fornire agli studenti la conoscenza di semplici metodi sintetici di classi e di singoli farmaci.

##### *Modalità di verifica delle conoscenze*

Esame individuale con prova orale.

##### *Capacità*

Congiuntamente agli altri corsi di Chimica Farmaceutica, ma anche di Farmacologia, il presente corso completa la formazione dello studente relativamente alle varie fasi che caratterizzano la ricerca e lo sviluppo dei farmaci, nonché alla comprensione delle basi razionali del loro utilizzo in terapia.

##### *Modalità di verifica delle capacità*

Durante la prova orale sarà verificata la capacità dello studente a collegare la struttura chimica del farmaco con la sua attività sul target biologico e le ricadute sulla sua applicazione terapeutica.

##### *Comportamenti*

Lo studente potrà acquisire e/o sviluppare sensibilità alle problematiche relative allo sviluppo di un farmaco.

##### *Modalità di verifica dei comportamenti*

Durante la prova orale verrà accertata l'acquisizione da parte dello studente delle problematiche relative a tutte le fasi di sviluppo di un farmaco.

##### *Prerequisiti (conoscenze iniziali)*

Propedeuticità: Chimica organica I.

Si consiglia di aver sostenuto anche l'esame di Fondamenti di chimica farmaceutica.

##### *Indicazioni metodologiche*

Lezioni frontali con ausilio di slide.

Possibile attività seminariale con docenti esterni.

##### *Programma (contenuti dell'insegnamento)*

## UNIVERSITÀ DI PISA

**Anestetici locali.** Punti chiave. Impieghi terapeutici. Varie forme di anestesia locale. Meccanismo e sede d'azione. Durata d'azione: aggiunta di vasocostrittori. Metabolismo. Modificazioni strutturali sulla molecola della cocaina. Struttura generale degli anestetici locali. Relazioni struttura-attività. Classificazione chimica degli Anestetici Locali. Benzocaina (s), Procaina (s), Tetracaina, Cincocaina, Mepivacaina, Lidocaina (s) e suo metabolismo. Effetti collaterali degli anestetici locali.

**Analgesici narcotici.** Punti chiave. Il dolore. Recettori oppioidergici. Peptidi oppioidi endogeni. Presenza nell'oppio di alcaloidi di tipo fenantrenico ed isochinolinico. Struttura della morfina e considerazioni stereochimiche. Modello di interazione morfina/recettore mu. Morfina: profilo farmacologico. Tolleranza e dipendenza. Metabolismo della morfina. SAR della morfina. Antagonisti della morfina. Modifiche strutturali della morfina. Derivati della morfina (agonisti): codeina, diidrocodeina, eroina, tebaina, idromorfone, idrocodone, ossimorfone, ossicodone. Derivati oripavinici: Buprenorfina (s). Modello di interazione oripavine/recettore mu. Morfina: semplificazioni molecolari. Derivati del morfinano. SAR. Levorfanolo (s) e Destrometorfano (s). Derivati del benzomorfanone. SAR. Fenazocina e Pentazocina. Derivati 4-fenilpiperidinici. SAR. Meperidina e Alfaprodina. Interazione meperidina/recettore mu. 4-Fenilpiperidine antidiarroici: SAR. Difenossilato e Loperamide. Piperidine-4-sostituite. Fentanile (s), Sufentanile. Fenilpropilammine. SAR. Metadone (s), Destropropossifene. Antagonisti degli analgesici narcotici. Struttura. Proprietà. Usi. Meccanismo d'azione. Nalorfina, Levallorfanolo, Naloxone (s) e Naltrexone (s). Altri analgesici oppioidi: Tramadolo e Tapentadolo.

**Analgesici antipiretici antiinfiammatori (FANS).** Punti chiave. L'infiammazione. cascata dell'acido arachidonico. Prostaglandine. Ciclossigenasi 1 e 2. Meccanismo d'azione. Effetti terapeutici. FANS: classificazione chimica. Salicilati: acido salicilico (s) e acido acetilsalicilico (s). Meccanismo d'azione acido acetilsalicilico. Diflunisal. Derivati dell'anilina. Paracetamolo. Derivati antranilici. SAR. Acido Mefenamico, Acido Flufenamico. Derivati pirazolonici. Propifenazone e Dipirone. Derivati pirazolidindionici. SAR. Fenilbutazone e Ossifenbutazone. Acidi arilacetici. Diclofenac (s). Indometacina: considerazioni strutturali, proprietà e sintesi. Sulindac e Tolmetina. Acidi arilpropionici. SAR. Ibuprofene (s), Naprossene, Ketoprofene e Ketorolac. Oxicami. SAR. Piroxicam (s). Arilsolfonammidi. SAR. Nimesulide (s). Inibitori selettivi della COX-2. Coxib. SAR. Celecoxib (s) e Rofecoxib.

**Terapia del dolore.** Cannabis Sativa. Struttura del Cannabidiolo, Cannabinolo e THC. Recettori dei Cannabinoidi. Agonisti sintetici: Nabilone, Dronabinolo. Agonisti endogeni: anandamide. Sativex: composizione chimica e applicazioni terapeutiche.

**Farmaci antiparkinson.** Punti chiave. Fisiopatologia del morbo di Parkinson. Modalità con cui può essere affrontata una terapia anti-Parkinson. Classificazione farmaci antiparkinson. Dopamina: biosintesi e metabolismo. Recettori dopaminergici. Levodopa (s). Inibitori periferici della Dopadecarbossilasi: Carbidopa e Benserazide. Inibitori delle MAO-B: Selegilina (s). Safinamide. Inibitori delle COMT: Tolcapone, Entacapone. Agonisti dopaminergici: Apomorfina (s). Derivati ergolinici: Bromocriptina, Lisuride. Agonisti dopaminergici non ergolinici: Pramipexolo. Terapia anticolinergica. Triesifenidile (s).

**Farmaci ipnotici e sedativi/ansiolitici.** Punti chiave. Recettori del GABA. Trasmissione GABA-ergica. Recettore periferico delle Benzodiazepine (TSPO). Neurosteroidi. Agenti stroidogenici. Impieghi terapeutici dei farmaci sedativo-ipnotici. Classificazione. Sonno/insonnia. Benzodiazepine. Cenni storici. Meccanismo d'azione. Usi e impieghi delle benzodiazepine. Effetti collaterali. Metabolismo benzodiazepine. Classificazione in base alla durata d'azione. SAR. Modello di interazione. Clordiazepossido. Diazepam, Nitrazepam (s), Triazolam (s), Lorazepam, Ossazepam (s). Struttura e proprietà dei "Farmaci Z": Zolpidem, Zopiclone, Eszopiclone e Zaleplon. Agonisti al recettore della Melatonina: Ramelteon; struttura chimica e usi clinici. Agonisti al recettore 5-HT<sub>1A</sub>: Buspirone; struttura chimica e usi clinici. Altri farmaci: Etifossina (s).

**Neurolettici.** Punti chiave. Disordini mentali. Fisiopatologia ed eziologia della Schizofrenia. Ipotesi dopaminergica. Classificazione chimica dei farmaci neurolettici tipici ed atipici. Neurolettici tipici: meccanismo d'azione, effetti collaterali. Fenotiazine. SAR. Promazina, Clorpromazina, Perfenazina (s) e Flufenazina (s). Tioxanteni. SAR. Clorprotixene (s). Butirrofenoni. SAR. Aloperidolo (s). Difenilbutilpiperidine. Penfluridolo. Neurolettici atipici. Benzamidi. Metoclopramide e Sulpiride. 1,1-Piperazindibenzazepine. Ipotesi serotoninergica. Clozapina e Loxapina. Cenni sui sali di Litio.

**Farmaci antidepressivi.** Punti chiave. La depressione. Ipotesi monoaminergica. Antidepressivi: effetti farmacologici. Classificazione farmaci antidepressivi: I e II generazione. IMAOs. Meccanismo ossidazione e inibizione MAO. IMAOs I generazione: Fenelzina, Feniprazina, Tranicipromina (s). IMAOs II generazione: Selegilina, Clorgilina. IMAOs III generazione: Meclobemide, Toloxantone. Antidepressivi: inibitori delle COMT: Tolcapone ed Entacapone. Antidepressivi tricyclici (Timolettici): meccanismo d'azione. SAR. Imipramina (s), Desipramina, Opipramolo e Amitriptilina. Antidepressivi II generazione: SSRI. Meccanismo d'azione. SAR. Fluoxetina, Paroxetina. NARI. SNARI. NASSAs: Mianserina e Mirtazapina. Altri farmaci antidepressivi: Oxitriptano, Trazodone, Buspirone. Principali effetti collaterali.

**Farmaci attivi sul Sistema Nervoso Simpatico.** Punti chiave. Sistema Nervoso Autonomo. Neuromediatrici. Biosintesi e metabolismo noradrenalina e adrenalina. Attivazione simpatica. Recettori adrenergici. Modello di interazione noradrenalina/recettori adrenergici. Selettività recettoriale. Agonisti adrenergici: diretti, indiretti e misti. Alfa-agonisti diretti. Beta-fenilettilammine. SAR. Adrenalina, Noradrenalina, Ossedrina (s), Fenilefrina. Imidazoline. SAR. Sintesi generale. Clonidina (s). Adrenergici indiretti. Efedrine. Anfetamine: meccanismo d'azione, effetti farmacologici ed indesiderati. Anfetamina, Metanfetamina, Amfepramone e Fenfluramina. Alfa2-agonisti ad azione mista: Metildopa (s). Adrenergici diretti Beta1-agonisti: Dobutamina, Dopamina. Adrenergici diretti Beta2-agonisti a breve durata d'azione. Isoprenalina. Adrenergici diretti Beta2-agonisti a media durata d'azione. Salbutamolo (s). Adrenergici diretti Beta2-agonisti a lunga durata d'azione. Salmeterolo e Bitolterolo. SAR agonisti Beta2-adrenergici. Cromoglicato sodico (s). Antagonisti adrenergici: diretti, indiretti e misti. Classificazione Alfa-antagonisti adrenergici diretti. Beta-alochilammine. Meccanismo d'azione. Fenossibenzamina, Fentolamina, Tolazolina. Alcaloidi dell'Ergot: derivati amidici dell'acido lisergico. Considerazioni strutturali. Proprietà e impieghi. Ergotamina, Ergonovina, Metilergonovina e Metisergide. Derivati idrogenati degli alcaloidi dell'ergot. Diidroergotamina e Diidroergotossina. Alfa1-antagonisti selettivi: Chinazoline. Considerazioni strutturali. Prazosina, Alfuzosina e Tamsulosina. Beta-Antagonisti: derivati ariletanolamminici e arilossipropanolamminici. Sintesi generali. Considerazioni strutturali. Pronetololo e Sotalolo. Propranololo, Nadololo, Timololo. Arilossipropanolammine Beta1-selettive: Atenololo e Metoprololo. SAR.

**Farmaci attivi sulla trasmissione colinergica.** Punti chiave. Sistema Nervoso Autonomo. Sistema Parasimpatico. Attivazione parasimpatica. Biosintesi e metabolismo Acetilcolina. Interazione Acetilcolina/AChE. Proprietà conformazionali. Recettori colinergici: recettori muscarinici e nicotinici. Interazioni Ach/recettori colinergici. SAR. Farmaci muscarinici. Agonisti muscarinici: usi clinici ed effetti collaterali. Agonisti muscarinici derivati dell'Ach: Metacolina, Carbacolo, Betanecolo e Pilocarpina. Anticolinesterasici: reversibili ed irreversibili. Reversibili: Carbammati. Fisostigmina, Neostigmina, Piridostigmina. SAR. Interazione Neostigmina/AChE. Anticolinesterasici irreversibili: proprietà Dyflos. Meccanismo di interazione AChE/Dyflos. Riattivazione AChE: Pralidossima ioduro. Antagonisti muscarinici M1-selettivi: Pirenzepina. Meccanismo d'azione. SAR. Telenzepina. Recettori nicotinici. Farmaci nicotinici: usi terapeutici.

**Farmaci attivi sul sistema istaminergico e farmaci antiulcera.** Punti chiave. Biosintesi e metabolismo istamina. Recettori dell'istamina. Chimica dell'istamina. Farmacoforo. Interazioni istamina/recettori istaminergici H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>. Farmaci istaminergici ad azione diretta (agonisti e



## UNIVERSITÀ DI PISA

antagonisti) ed ad azione indiretta. Antagonisti H1: proprietà farmacologiche ed effetti collaterali. Sviluppo dei farmaci anti-H1: I, II e III generazione. Struttura generale. Classificazione chimica antagonisti H1. Derivati Etilendiamminici: Mepiramina. Derivati non etilendiamminici dell'anilina: Antazolina. Derivati dimetilamminopropilici: Clorfeniramina (s). Derivati Benzidril eteri: Difenidramina. Derivati Benzidrilpiperazini: Oxatomide. Derivati Fenotiazinici: Prometazina. Antagonisti H1 non rientranti nei gruppi precedenti: Triprolidina e Ciproptadina (s). Antagonisti H1 di II e III generazione: Terfenadina/Fexofenadina, Astemizolo/Norastemizolo, Cetirizina, Loratadina/Desloratadina. Antagonisti indiretti: Cromoglicato sodico. Antagonisti H2 e altri farmaci antiulcera. Anatomia e funzioni dello stomaco. Fisiologia della secrezione gastrica. Protezione gastrica. Patologie gastriche. Approcci terapeutici. Antimuscarinici M1-selettivi: Pirenzepina. H2-Antagonisti. Sviluppo degli antagonisti-H2. Considerazioni strutturali. Cimetidina (s). Ranitidina (s). Nizatidina e Famotidina. Struttura generale antagonisti-H2. Inibitori della pompa protonica (PPI). Sviluppo dell'Omeprazolo. Meccanismo di attivazione dell'Omeprazolo. Meccanismo d'azione. Metabolismo. Usi terapeutici. Lansoprazolo. Terapia contro Helicobacter Pylori.

**Farmaci Antianginosi.** Punti chiave. Cuore e principali patologie cardiache. Angina pectoris. Approcci terapeutici. Farmaci antianginosi. Nitrati organici. Meccanismo d'azione. Proprietà farmacologiche. Nitrito d'amile (s), Nitroglicerina (s), Pentaeritritolo tetranitrato (s), Isosorbide dinitrato. Effetti collaterali e tolleranza. Formulazioni. Coronarodilatatori. Idralazina e derivati. Diidralazina.

**Calcio antagonisti.** Punti chiave. Canali del Calcio. Effetti farmacologici ed usi terapeutici. Classificazione chimica dei Ca-antagonisti. Siti di legame e selettività tissutale. 1,4-Diidropiridine (DHPs). Considerazioni strutturali. SAR. Modello di interazione DHPs/canale del Ca. Proprietà terapeutiche ed effetti collaterali DHPs. Nifedipina (s). Benzotiazepine. SAR. Diltiazem (s). Modello farmacoforico Diltiazem. Fenilalchilammine. SAR. Proprietà terapeutiche fenilalchilammine. Verapamil (s).

**Farmaci attivi sul sistema Renina-Angiotensina.** Pressione arteriosa. Ipertensione e rischi associati. Meccanismi di regolazione pressione sanguigna. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone. Enzima ACE e suo meccanismo proteolitico. Angiotensina II e suoi effetti sistemici. Classificazione farmaci antiipertensivi. ACE-inibitori. Meccanismo d'azione. Proprietà farmacologiche ed effetti collaterali. Classificazione chimica degli ACE-inibitori. Interazione ACE-angiotensina I. Sviluppo degli ACE-inibitori. Interazione Captopril/ACE. SAR. Captopril (s). ACE-inibitori: derivati carbossilici. Meccanismo d'azione. Interazione Enalaprilat/ACE. Enalapril (s), Lisinopril, Cilazapril e Benazepril. SAR degli ACE-inibitori. Antagonisti recettoriali dell'Angiotensina II (Sartani). Recettori dell'Angiotensina II. Effetti sistemici Angiotensina II. Angiotensina II: punti farmacoforici. Sviluppo di antagonisti al recettore AT-1. Losartan (s). Derivati bifenilici: Valsartan e Irbesartan. Derivati benzimidazolici: Candesartan, Telmisartan e Candesartan Cilexetil. Eprosartan. SAR dei sartani. Meccanismo d'azione ed effetti collaterali sartani.

**Nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOA).** Trombosi arteriosa. Il processo di coagulazione. Nuovi anticoagulanti orali (NOA). Siti d'azione. Apixaban, rivaroxaban, edoxaban e dabigatran. Interazione apixaban/fattore Xa. Proprietà di apixaban e rivaroxaban. Vantaggi e controindicazioni.

**Farmaci ipolipidizzanti.** Punti chiave. Struttura e biosintesi colesterolo. Lipidi. Lipoproteine. Classificazione dislipidemie. Lipoproteine ed arteriosclerosi. Terapia delle iperlipidemie. Inibitori sintesi colesterolo: Statine. Meccanismo d'azione. Effetti terapeutici ed effetti collaterali delle Statine. SAR. Classificazione statine in cinque generazioni. I generazione: Mevastatina, Lovastatina e Pravastatina. II generazione: Simvastatina. III generazione: Fluvastatina. IV generazione: Cerivastatina e Atorvastatina. V generazione: Rosuvastatina. Resine leganti gli acidi biliari: Colestiramina e Colestipolo. Meccanismo d'azione. Usi terapeutici ed effetti collaterali.

**Diuretici.** Cenni generali. Impieghi terapeutici. Classificazione. Osmotici: mannitolo, sorbitolo, isosorbide; Inibitori Anidridasi Carbonica: acetazolamide (s), metazolamide, diclorfenamide; Derivati benzotiadiazinici: Clortiazide e analoghi; Clortalidone (s); Diuretici dell'Ansa: Furosemide, Bumetamide, Acido Etacrinico, Spironolattone, Triamterene, Amiloride (s). Meccanismi d'azione.

N.B. Dei farmaci contrassegnati con (s) viene illustrata anche la sintesi.

### Bibliografia e materiale didattico

Testi consigliati

\_Gasco, Gualtieri, Melchiorre. *Chimica Farmaceutica*. Casa Editrice Ambrosiana

\_Wilson e Gisvold. *Chimica Farmaceutica*. Casa Editrice Ambrosiana

\_O. Foye. *Principi di Chimica Farmaceutica*. Ed Piccin. Padova. Sesta edizione italiana.

Testi di consultazione

\_D. Sica, F. Zollo. *Chimica dei composti eterociclici farmacologicamente attivi*. Ed Piccin. Padova

\_Burger. *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*. Interscience Ed. New York

\_Hansch. *Comprehensive medicinal chemistry*. Pergamon press Ed. Oxford

\_C.G. Wermuth *Le applicazioni della Chimica Farmaceutica* Ed SES. Napoli

### Indicazioni per non frequentanti

Il corso ha frequenza obbligatoria.

### Modalità d'esame

Prova orale.

Ultimo aggiornamento 03/10/2019 15:04