



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## CHIMICA FARMACEUTICA E DEI PRINCIPI ATTIVI NATURALI

FEDERICO DA SETTIMO PASSETTI

Anno accademico 2021/22  
CdS SCIENZE DEI PRODOTTI  
ERBORISTICI E DELLA SALUTE  
Codice 274CC  
CFU 6

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
CHIMICA FARMACEUTICA E DEI PRINCIPI ATTIVI NATURALI	CHIM/08, CHIM/06	LEZIONI	42	FEDERICO DA SETTIMO PASSETTI VALERIA DI BUSSOLO

### Obiettivi di apprendimento

#### *Conoscenze*

Lo studente che terminerà con successo il corso sarà in grado di dimostrare una solida conoscenza delle principali caratteristiche delle vie metaboliche discusse durante il corso, con particolare attenzione agli aspetti chimici e biosintetici. Inoltre, lo studente acquisirà conoscenze specifiche delle principali classi di composti naturali e loro analoghi, biologicamente attivi, e di interesse medicinale.

#### *Modalità di verifica delle conoscenze*

Durante l'esame orale lo studente deve essere in grado di dimostrare, in modo appropriato e puntuale, le conoscenze acquisite sulla base del materiale fornito e spiegato in aula.

Metodo:

- Esame finale orale

#### *Capacità*

Al termine della parte di corso relativa alle sostanze organiche naturali, lo studente saprà individuare il tipo di trasformazione chimica coinvolta nella biosintesi di alcune classi di prodotti naturali, anche sulla base delle caratteristiche strutturali dei prodotti stessi.

#### *Modalità di verifica delle capacità*

Le capacità acquisite verranno verificate durante lo svolgimento dell'esame.

#### *Comportamenti*

Lo studente potrà acquisire la sensibilità a comprendere come la chimica organica fornisca un' importante e pratica chiave di lettura per lo studio della formazione dei principi attivi naturali.

#### *Modalità di verifica dei comportamenti*

I comportamenti acquisiti verranno verificati durante la prova d'esame.

#### Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Propedeuticità obbligatoria: Chimica Organica.

#### Indicazioni metodologiche

Il corso si svolge mediante lezioni teoriche frontali con proiezione di slides e spiegazioni alla lavagna relative ai principali argomenti discussi.

#### Programma (contenuti dell'insegnamento)

##### **Chimica Farmaceutica**

**La chimica farmaceutica.** I target biologici dei farmaci: enzimi e recettori. Inibizione enzimatica. Affinità e attività intrinseca di un farmaco.



## UNIVERSITÀ DI PISA

Definizione di agonista, agonista parziale e antagonista. Il farmaco: progettazione, ottimizzazione e sviluppo. Relazioni struttura-attività (SAR). Vie di somministrazione.

**Anestetici locali (AL).** Il dolore. Sistema algico. Anestetici locali: generalità. Meccanismo d'azione. Cocaina. Estrazione della cocaina. Relazioni struttura-attività. Benzocaina. Procaina, Lidocaina, Articaina. Effetti tossici degli AL.

**Analgesici Opioidi.** Introduzione. Sistema algico. Alcaloidi dell'oppio: estrazione. Morfina: struttura, effetti farmacologici, somministrazione, meccanismo d'azione. Recettori oppioidi. Peptidi oppioidi, SAR e loro modello d'interazione con il recettore mu. Modello di interazione della Morfina con il recettore mu. Tolleranza, dipendenza, abuso e sindrome di astinenza. SAR Morfina. Codeina, Modifiche strutturali Morfina. Semplificazioni strutturali Morfina. Morfinani: Levorfanolo. Benzomorfini: Fenazocina. Arilpiperidine: Meperidina. Arilpropilammine: Metadone. Fentanile. Derivati oripavinici: Buprenorfina. Anti-diarroici: Loperamide. Antagonisti oppioidi: Naltrexone. Terapia overdose da eroina. Tramadolo e Tapentadolo.

**Farmaci Antinfiammatori non steroidei (FANS).** Introduzione. Infiammazione. Cascata dell'acido arachidonico. Effetti delle prostaglandine. COX-1 e COX-2. FANS: meccanismo d'azione ed effetti farmacologici. Classificazione chimica dei FANS. Acido salicilico, acido acetilsalicilico e suo meccanismo irreversibile di inibizione della COX. Diflunisal, Paracetamolo, Diclofenac, Indometacina (SAR), Ibuprofene, Naprossene, Ketoprofene, Ketorolac, Piroxicam, Nimesulide. Cox-2 selettivi: introduzione. Celecoxib e Rofecoxib.

**Ipnocici e sedativi.** Introduzione. Melatonina. Recettori della Melatonina. Ramelteon. GABA e suo complesso recettoriale GABA-A. Benzodiazepine: struttura generale, meccanismo d'azione, SAR e metabolismo. Classificazione Benzodiazepine in base alla durata d'azione. Diazepam, Triazolam e Ossazepam.

**Psicofarmaci.** Introduzione. Schizofrenia: sintomi positive e negativi. Ipotesi dopaminergica. Antipsicotici classici triciclici. Derivati fenotiazinici: SAR. Clorpromazina. Derivati tioxanteni: Clorprotissene. Butirrofenoni: SAR, Aloperidolo. Effetti collaterali antipsicotici classici.

**Farmaci che stimolano il SNC.** Analetici e psicoanaletici. Analetici: proprietà farmacologiche. Caffaina, Teofillina e Teobromina. Antidepressivi. La depressione: generalità. Ipotesi monoamminergica. Antidepressivi: effetti farmacologici, classificazione I e II generazione, meccanismo d'azione. TCA (timolettici): SAR, Amitriptilina, Imipramina. Effetti collaterali. Anti-MAO (timeretici): meccanismo d'azione ed effetti collaterali. Tranicipromina. SSRI: meccanismo d'azione, SAR. Fluoxetina e Paroxetina. Effetti collaterali.

**Antistaminici.** Istamina e tautomeria. Recettori istaminergici: farmacoforo. Antagonisti H1: proprietà farmacologiche. Struttura generale. SAR. Antistaminici di I, II e III generazione. Difenidramina. Oxatomide. Prometazina. Astemizolo. Norastemizolo. Cetirizina.

**Farmaci antiulcera.** Patologie gastriche. Approcci terapeutici. Antagonisti H2. Cimetidina. Ranitidina. Formula generale. SAR. Inibitori della pompa protonica. Omeprazolo.

**Farmaci antipertensivi.** Pressione arteriosa. Ipertensione. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone. Enzima ACE. Angiotensina II: effetti sistemici. ACE - Inibitori. Interazioni ACE-Angiotensina I. Captopril. Captopril/ACE: Interazioni di binding. Enalapril. Enalaprilat/ACE: Interazioni di binding. ACE-Inibitori: Relazioni Struttura Attività. Antagonisti Recettoriali Angiotensina II (Sartani). Angiotensina II: Punti Farmacoforici. Sviluppo di Antagonisti Recettore AT-1. Losartan. Sartani: Relazioni Struttura-Attività.

### Chimica dei Principi attivi naturali

Differenze fra metabolismo primario e metabolismo secondario. Esempi di sostanze organiche naturali. Principali building blocks per la costruzione dei metaboliti secondari. AcetilCoA: il building block dei polichetidi. Caratteristiche e reattività dei tioesteri e confronto con gli esteri.

I polichetidi: chimica della sintesi delle catene polichetometilene. Formazione del malonilCoA a partire dall'AcetilCoA. Ciclizzazione delle catene lineari. I tetrachetidi e i principali modi di ciclizzazione: floracetofenone, acido orsellinico e acido 6-metilsalicilico.

Processo di coupling ossidativo dei fenoli in vivo ed in vitro. Radicale fenato, strutture di risonanza e possibilità di accoppiamento. Formazione dell'acido usnico. Metaboliti secondari derivanti dall'acido 6-metil salicilico: acido penicillico e patulina. Tossicità della patulina. Metaboliti secondari derivati dalla ciclizzazione di pentachetidi (isocumarine, diidroisocumarine).

Metaboliti secondari derivati dalla ciclizzazione di pentachetidi: citrina; eptachetidi: griseofulvina; ottachetidi: endocrocina. Starter diversi dall'acetil CoA: cinnamoil CoA. Formazione della naringenina e del resveratrolo.

Starter diversi dall'acetil CoA: esanoil CoA (formazione dei cannabinoidi e delle aflatossine). Tossicità delle aflatossine mediante trasformazione in epossido-aflatossine ed apertura nucleofila a carico di basi del DNA. Metaboliti derivanti da nonachetidi (tetracicline). Sintesi della 7-clorotetraciclina. Amminazione riduttiva: biological pathway e chemical pathway.

Metaboliti derivanti da decachetidi (antracicline), biosintesi dell'aglicone di alcune antracicline. Antibiotici macrociclici (eritromicine), biosintesi dell'Eritromicina A e sua instabilità in ambiente acido. Antibiotici polieteri (Monensina A), biosintesi mediante meccanismo di ciclizzazione a cascata.

Terpeni: classificazione. Individuazione delle reali unità isopreniche biologicamente attive. Formazione dell'acido mevalonico e sua trasformazione in isopentil pirofosfato (IPP). Isomerizzazione dell'IPP a dimetilallil pirofosfato (DMAPP). Formazione dei monoterpeni a partire dalle unità isoprene attive IPP e DMAPP: biosintesi del geranyl pirofosfato (GPP) e dei suoi isomeri neril pirofosfato (NPP) e linilil pirofosfato (LPP). Esempi di monoterpeni lineari derivati da GPP, NPP e LPP.

Reattività dei sistemi allilici con buoni LG e formazione dell'alfa terpinil catione per SN2' intramolecolare dall' LPP. Principali elaborazioni dell'alfa terpinil catione. Formazione degli enantiomeri del limonene e conseguenze biologiche. Famiglia dei mentoli. Elaborazioni dell'alfa terpinil catione a sistemi biciclici. Formazione dei pineni, del borneolo e isoborneolo, del fencone, del terpinene e terpineolo, dei fellandreni. Monoterpeni con scheletro irregolare: unione irregolare di DMAPP. Iridoidi.

Via metabolica dell'acido scichimico: formazione del DAHP. Ciclizzazione del DAHP e Formazione dell'Acido Shikimico. Elaborazioni dell'Acido 3-deidroschikimico. Formazione dell'Acido Corismico

Elaborazioni dell'Acido Corismico. Trasformazione dell'Acido Corismico in Acido Preferico. Trasformazione dell' Acido Preferico in L-Phe e L-Tyr. Formazione dell'acido cinnamico e cumarico dalla fenilalanina e tirosina. Metaboliti contenenti Acidi Cinnamici. Fenilpropanoidi (Ar-C3). Formazione delle cumarine dagli acidi cinnamici.

Considerazioni generali sul metabolismo secondario, confronto fra le vie biosintetiche analizzate. L'approccio semisintetico ai metaboliti secondari.



#### Bibliografia e materiale didattico

- Paul M. Dewick: *Chimica, Biosintesi e Bioattività delle Sostanze Naturali*- Edizione italiana a cura del Prof. E. Fattorusso, Piccin, 2001-ISBN 88-299-1554-8.
- Materiale didattico a disposizione: Articoli scientifici della letteratura recente e materiale power-point sugli argomenti trattati saranno forniti durante lo svolgimento delle lezioni.
- Gasco, F. Gualtieri, C. Melchiorre, «CHIMICA FARMACEUTICA», Casa Editrice Ambrosiana
- W.O.Foye, T.L.Lemke, D.A.Williams, *Principi di chimica farmaceutica*, Piccin, Padova.
- Wilson and Gisvold, «CHIMICA FARMACEUTICA», Casa Editrice Ambrosiana

#### Modalità d'esame

Colloquio orale.

*Ultimo aggiornamento 06/06/2022 10:03*