



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA II

**FEDERICO DA SETTIMO PASSETTI**

Anno accademico	2016/17
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 lucidi/slide.

Possibile attività seminariale con docenti esterni.

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



## UNIVERSITÀ DI PISA

### DEPRIMENTI NON SELETTIVI DEL S.N.C.

**Anestetici locali.** Proprietà generali. Meccanismo d'azione. Vari tipi di anestesia locale. Effetti collaterali. Relazione tra struttura ed attività. Cocaina. Anestetici locali di sintesi. Classificazione. Derivati esterei: Benzocaina (s), Procaina (s), Tetracaina (s). Derivati amidici: Cincocaina, Lidocaina (s), Mepivacaina.

**Analgesici narcotici.** Proprietà generali. Alcaloidi dell'oppio. Morfina: sua origine, struttura e meccanismo d'azione. Ligandi endogeni. Derivati correlati alla morfina: Codeina, Diidrocodeina, Idromorfone, Idrocodone, Ossimorfone, Ossicodone. Oripavine: Buprenorfina (s). Derivati del morfinano: Levorfanolo (s), Destrometorfano (s). Derivati del benzomorfanolo: Fenzocina, Pentazocina. Derivati fenilpiperidinici: Meperidina, Alfaprodina. Derivati fenilpropilaminici: Metadone (s), Destropropossifene, Fentanile (s), Difenossilato. Antagonisti degli analgesici narcotici: Nalorfina, Levallorfanolo, Naloxone (s), Naltrexone (s).

**Analgesici antipiretici antiinfiammatori.** Processo infiammatorio. Mediatori dell'infiammazione. Cascata dell'acido arachidonico. Sito attivo COX1 e COX2. Ipotesi recettoriale e interazione recettoriale (Sherrer). Acido salicilico (s) e derivati: Acido Acetilsalicylico (s), Salicilamide. Derivati dell'anilina: Paracetamolo (s). Derivati antranilici: Acido Mefenamico (s) e Acido Flufenamico. Derivati pirazolonicici: Propifenazone, Dipirone. Derivati pirazolidinidionici: Fenilbutazone - Ossifenbutazone. Acidi arilacetici e arilpropionici: Rapporti struttura-attività. Ibuprofene (s), Naprossene, Ketoprofene, Diclofenac (s), Indometacina (s), Sulindac, Tolmetina. Sintesi e proprietà del Piroxicam (s). Inibitori selettivi della COX2: Nimesulide (s), Celecoxib (s), Rofecoxib.

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

### DEPRIMENTI SELETTIVI DEL S.N.C.

**Farmaci antiparkinson.** Cenni sulla fisiopatologia del morbo di Parkinson.eziologia del morbo di Parkinson. Sintesi e metabolismo della Dopamina. Levodopa (s). Inibitori della DOPA-decarbossilasi: Carbidopa, Benserazide. Agonisti dopaminergici indiretti: Amantadina. Inibitori della MAO-B: Deprenile (s). Inibitori delle COMT: Tolcapone, Entacapone. Agonisti Dopaminergici: Apomorfina (s), Bromocriptina, Lisuride. Agonisti dopaminergici non-ergolinici: Pramipexolo: struttura chimica, usi clinici, effetti collaterali. Farmaci anticolinergici: Triesifenidile (s).

### PSICOFARMACI

**Psicolettici.** Classificazione e cenni generali. **Ansiolitici.** Benzodiazepine: azioni, usi, effetti collaterali. Meccanismo d'azione. Recettore delle benzodiazepine: subunità e azione farmacologica. Relazioni struttura-attività. Principali benzodiazepine: Nitrazepam (s), Nimetazepam, Triazolam (s), Clordiazepossido, Diazepam (s), Ossazepam (s), Lorazepam. Struttura e proprietà dei "Farmaci Z": Zolpidem, Zopiclone e Zaleplon. Agonisti al recettore della Melatonina: Ramelteon; struttura chimica e usi clinici. Agonisti al recettore 5-HT1A: Buspirone; struttura chimica e usi clinici. **Neurolettici.** Fisiopatologia della schizofrenia.eziologia della schizofrenia. Proprietà generali neurolettici: neurolettici tipici e atipici. Derivati fenotiazinici e tioxantenici: Promazina e consimili (s), Clorprotissene (s), Perfenazina e Flufenazina (s). Meccanismo d'azione. Interazione recettoriale. Relazioni struttura-attività. Derivati butirrofenonici: Aloperidolo (s). Difenilbutilpiperidine: Penfluridolo. Dibenzazepine: Clozapina, Loxapina. Benzamidi: Metoclopramide, Sulpiride. Cenni sui sali di litio.

**Psicoanalettici.** Cenni generali. **Timolettici:** meccanismo d'azione, relazioni struttura-attività. Imipramina (s), Desipramina, Opipramolo, Amitriptilina. Aril- e arilossi-alchilammine: meccanismo d'azione, relazioni struttura-attività. Fluoxetina. Paroxetina. Trazodone (s). **Timeretici:** cenni generali, meccanismo d'azione. Derivati di I generazione: relazioni struttura-attività; Fenelzina, Feniprazina, Tranilcipromina (s). Derivati di II generazione: Clorgilina, Selegilina. Derivati di III generazione: Moclobemide, Toloxantone.

### FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

**Simpatomimetici.** Neurotrasmettitori del sistema nervoso simpatico. Biosintesi e catabolismo. Effetti della stimolazione simpatica. Relazioni struttura-attività. Noradrenalina (s), Adrenalina (s), Dopamina, Ossedrina(s). Agonisti  $\alpha_1$  (decongestionanti nasali): relazioni struttura-attività, Nafazolina e congeneri (s). Adrenergici indiretti: applicazioni terapeutiche; Efedrine. Anorressizzanti: Amfetamina (s), Metamfetamina, Amfepramone, Fenfluramina. Agonisti  $\beta$ -adrenergici: applicazioni terapeutiche, relazioni struttura-attività; Isoprenalina, Dobutamina, Orciprenalina, Terbutalina, Fenoterolo, Salbutamolo (s). **Anti-asma:** Cromoglicato sodico (s).

**Bloccanti adrenergici.** Cenni generali. **a-Bloccanti:** indicazioni terapeutiche. Beta-alochilamine: meccanismo d'azione; Fenossibenzamina. Derivati imidazolinici: Fentolamina (s), Tolazolina. Alcaloidi dell'ergot e diidroderivati. **b-Bloccanti.** Azioni, usi terapeutici ed effetti collaterali. Considerazioni strutturali e relazioni struttura-attività. Sintesi generali: ariletanolamine e arilossiopropanolamine. Strutture di alcuni termini più significativi: Pronetolo, Propranololo, Pindololo, Practololo, Atenololo.

**Parasimpatomimetici.** Trasmissione colinergica. Recettore muscarinico e nicotinico. Conformazioni dell'acetilcolina e interazione col recettore muscarinico. Relazioni struttura-attività. Azioni, usi clinici ed effetti collaterali. **Parasimpatomimetici diretti:** Acetilcolina, Metacolina (s), Carbacolo, Betanecolo (s), Pilocarpina. Parasimpatomimetici indiretti (inibitori dell'acetilcolinesterasi): **reversibili:** meccanismo d'azione; relazioni struttura-attività; Fisostigmina, Neostigmina (s), Piridostigmina (s); **irreversibili:** meccanismo d'azione; Diisopropilfluorofosfato (s). Trattamento delle intossicazioni acute da organofosforici con acidi idrossammici e derivati ossimici tipo pralidossima: meccanismo d'azione.

### FARMACI ANTIALLERGICI

**Antistaminici.** Biosintesi e metabolismo dell'istamina. Recettori istaminergici H1-H4. Interazione dell'istamina con il recettore H1 e H2. Antistaminici classici (antagonisti-H1). Struttura generale. Relazioni struttura-attività. Indicazioni terapeutiche. Mepiramina, Antazolina, Clorfenamina (s), Difendramina, Oxatomide, Prometazina, Triprolidina, Ciproepatadina (s). Antistaminici non classici: generalità; effetti collaterali; Terfenadina, Cetirizina, Loratadina, Astemizolo.

### FARMACI GASTROINTESTINALI

**Farmaci anti-ulcera.** Farmaci anti-H2: Interazione recettoriale. Meccanismo d'azione. Impieghi terapeutici. Rapporti struttura-attività. Cimetidina (s), Ranitidina (s), Nizatidina, Famotidina. Inibitori della pompa protonica: meccanismo d'azione; Omeprazolo, Lansoprazolo. Antimuscarinici M1 selettivi: Pirenzepina.

### FARMACI DEL CUORE E DELLA CIRCOLAZIONE

**Farmaci Antianginosi.** Cenni generali. **Nitrati e Nitriti organici:** meccanismo d'azione; Nitrito di amile (s), Nitroglicerina (s), Pentaeritritolo tetranitrato (s), Isosorbide dinitrato.

**Calcio antagonisti:** Cenni generali. Meccanismo d'azione. Indicazioni terapeutiche. Relazioni struttura-attività. Prenilamina, Verapamil (s),



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

Nifedipina (s), Diltiazem (s).

**Antipertensivi.** Cenni generali e classificazione in base al meccanismo d'azione. Clonidina (s), MetildOPA (s), Prazosina, Reserpina, Diidralazina. **ACE-inibitori.** Meccanismo d'azione. Relazioni struttura-attività. Captopril (s), Enalapril (s). **Antagonisti dell'angiotensina II.** Meccanismo d'azione. Relazioni struttura-attività. Losartan (s), Valsartan, Candesartan.

**Farmaci antilipidemic.** Cenni generali. Meccanismo d'azione. Relazioni struttura-attività. Mevastatina, Lovastatina, Simvastatina. **Sequestranti biliari.** Meccanismo d'azione. Colestiramina e analoghi.

**Diuretici.** Cenni generali. Impieghi terapeutici. **Osmotici:** mannitolo, sorbitolo, isosorbide; **Inibitori Anidrasi Carbonica:** acetazolamide (s), metazolamide, diclorfenamide; **Derivati benzotiazinici:** 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.

### Pagina web del corso

<https://esami.unipi.it/esami2/programma.php?c=29815&aa=2016&cid=45&did=11>

Ultimo aggiornamento 14/11/2016 17:27