



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## CHIMICA FARMACEUTICA E DEI PRINCIPI ATTIVI NATURALI

**ANNA MARIA MARINI**

Anno accademico 2019/20  
CdS SCIENZE DEI PRODOTTI  
ERBORISTICI E DELLA SALUTE  
Codice 274CC  
CFU 6

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
MODULO 1	CHIM/08	LEZIONI	21	ANNA MARIA MARINI
MODULO 2	CHIM/06	LEZIONI	21	VALERIA DI BUSSOLO

### Obiettivi di apprendimento

#### *Conoscenze*

MODULO dei Principi Attivi Naturali: Lo studente potrà acquisire conoscenze sui meccanismi chimici coinvolti nella sintesi di alcune classi di principi attivi naturali.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Il corso ha lo scopo di fornire allo studente le nozioni di base del percorso che porta, partendo da sostanze di interesse biologico o di origine naturale, al farmaco. Saranno fornite allo studente le nozioni chimiche relative alle strutture di alcune classi di farmaci, focalizzando l'attenzione sul meccanismo d'azione dei farmaci in relazione alla loro struttura molecolare.

#### *Modalità di verifica delle conoscenze*

MODULO dei Principi Attivi Naturali: La verifica delle conoscenze acquisite avverrà in relazione alla prova d'esame.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Valutazione finale mediante una prova d'esame.

#### *Capacità*

MODULO dei Principi Attivi Naturali: Al termine della parte di corso relativa ai principi attivi naturali, lo studente saprà individuare il tipo di trasformazione chimica coinvolta nella sintesi di alcune classi di prodotti naturali, anche sulla base delle caratteristiche strutturali dei prodotti stessi.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Per le classi di composti trattati sarà individuato l'uso terapeutico e il meccanismo d'azione, con riferimento ai requisiti strutturali necessari per l'interazione tra farmaco e macromolecola endogena.

#### *Modalità di verifica delle capacità*

MODULO dei Principi Attivi Naturali: Le capacità acquisite verranno verificate durante lo svolgimento dell'esame.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Valutazione finale

#### *Comportamenti*

MODULO dei Principi Attivi Naturali: 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.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Lo studente dovrà imparare a correlare la struttura chimica del farmaco con le modalità di interazione del target biologico e con le indicazioni terapeutiche.

#### *Modalità di verifica dei comportamenti*

MODULO dei Principi Attivi Naturali: I comportamenti acquisiti verranno verificati durante la prova d'esame.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Valutazione finale



## UNIVERSITÀ DI PISA

### Prerequisiti (conoscenze iniziali)

MODULO dei Principi Attivi Naturali: Propedeuticità consigliate: Chimica Organica.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Per una migliore comprensione degli argomenti trattati, è necessaria l'acquisizione preventiva delle basi di chimica generale e di chimica organica; si consiglia inoltre la frequenza dei corsi di Fisiologia, Chimica biologica, Farmacologia e Chimica dei prodotti per la salute.

### Indicazioni metodologiche

MODULO dei Principi Attivi Naturali e MODULO di Chimica Farmaceutica: 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)

**MODULO dei Principi Attivi Naturali:** Il corso inizia con una breve analisi dei principali building blocks utilizzati per la costruzione dei metaboliti secondari. Viene quindi proposto lo studio di alcune classi di metaboliti secondari (polichetidi, terpeni, derivati dell'acido scikimico) sulla base della comprensione dei meccanismi chimici coinvolti nei processi biosintetici, allo scopo di evidenziare come la chimica organica fornisca un'importante e pratica chiave di lettura per lo studio della formazione dei principi attivi naturali.

*Programma dettagliato:* 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.

*Polichetidi:* chimica della sintesi delle catene polichetometileniche. 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 polieterei (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 linalil 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 scikimico:* formazione del DAHP. Ciclizzazione del DAHP e Formazione dell'Acido Shikimico. Elaborazioni dell'Acido 3-deidroschikimico. Formazione dell'Acido Corimico. Elaborazioni dell'Acido Corimico. Trasformazione dell'Acido Corimico in Acido Prefenico. Trasformazione dell' Acido Prefenico 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.

**MODULO di Chimica Farmaceutica:** Per le classi di farmaci trattate sono illustrati: meccanismo d'azione, relazioni fra struttura e attività, con particolare riferimento alle metodiche di progettazione dei farmaci e ai requisiti strutturali necessari per l'interazione tra farmaco e macromolecola endogena. **INTRODUZIONE:** La Chimica farmaceutica, Progettazione di un farmaco, Bersagli dei farmaci e modalità di interazione, profilo di attività. **ANESTETICI LOCALI:** Meccanismo d'azione, tipi di anestesia locale; Cocaina, (estrazione) relazioni struttura-attività; Struttura Generale, (Procaina, Benzocaina) Lidocaina, Mepivacaina, (Pramoxina, Diclonina). **ANALGESICI NARCOTICI:** Generalità; Alcaloidi dell'oppio: Morfina, Codeina, (Tebaina), Meccanismo di azione, recettori e peptidi endogeni. (Eroina). SAR della morfina. Derivati strutturalmente correlabili alla morfina: Ossimorfone. Semplificazione della struttura della morfina, derivati del morfano: Levorfanolo, derivati del benzomorfanone: Fenazocina, derivati fenilpiperidinici: Meperidina, derivati fenilpropilamminici: Metadone, Fentanile. Derivati oripavinici (Buprenorfina). Derivati vari: Loperamide. Derivati con attività antagonista: Naloxone, Naltrexone. **IPNOTICI. SEDATIVI. ANSIOLITICI:** Generalità. Melatonina, agonisti ML1/ML2, (Ramelteon). GABA, complesso recettoriale. **Benzodiazepine:** meccanismo d'azione, rapporti attività-struttura, metabolismo; Diazepam, Ossazepam, Lorazepam, Triazolam. **PSICOLETITICI:** Generalità, meccanismo d'azione, Fenotiazine: formula generale, rapporti struttura-attività, (Promazina, Clorpromazina), Butirrofenoni: Aloperidolo, (Droperidolo). **PSICOANALETTICI:** Generalità. (Analettici: Xantine). Tiolettici: meccanismo d'azione, formula generale, rapporti attività-struttura, (Imipramina, Desipramina). SSRI meccanismo d'azione, (Fluoxetina, Paroxetina). **SIMPATOMIMETICI:** Generalità; Recettori adrenergici; Noradrenalina e Adrenalina: biogenesi, relazioni attività-struttura, Ossedrina, Fenilefrina, (Orciprenalina), Isoprenalina, Salbutamolo, Amfetamine, Efedrina, (Smart drugs). Recettori b3, cenni. **ANTAGONISTI a-ADRENERGICI e ANTAGONISTI b-ADRENERGICI:** Cenni. (Reserpina) **PARASIMPATOMIMETICI:** Generalità. Recettori nicotinici e muscarinici. **Agonisti muscarinici:** Acetilcolina, Metacolina, Carbacolo, Betanecolo. **Inibitori di acetilcolinesterasi,** meccanismo d'azione, *reversibili*, Neostigmina, Piridostigmina, *irreversibili*, Esteri organofosforici (Diisopropilfluorofosfato), terapia dell'avvelenamento, (Morbo di Alzheimer, cenni uso di agonisti M1). **ANTIMUSCARINICI:** Generalità. Atropina.

### Bibliografia e materiale didattico

Testi consigliati:



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

MODULO dei Principi Attivi Naturali:

- 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.

MODULO di Chimica Farmaceutica:

- W.O.Foye, T.L.Lemke, D.A.Williams, *Principi di chimica farmaceutica*, Piccin, Padova.
- A. Gasco, F. Gualtieri, C. Melchiorre, *Chimica Farmaceutica*, Casa Editrice Ambrosiana.

### Modalità d'esame

MODULO dei Principi Attivi Naturali: Colloquio orale.

MODULO di Chimica Farmaceutica: Colloquio orale.

*Ultimo aggiornamento 05/09/2019 11:21*