

Programma di
CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA

Prof. AGOSTINO MARRAZZO

Obiettivo del corso: conoscenza delle strategie utilizzate per la scoperta o progettazione di nuovi principi attivi, delle tappe necessarie per l'elaborazione di questi a farmaci e per il loro sviluppo a medicinali. Conoscenza dei momenti dell'azione dei farmaci, dalla somministrazione alla eliminazione e delle proprietà condizionanti l'interazione farmaco-biofase. Conoscenza delle principali classi di farmaci attivi nella terapia di patologie determinate da agenti infettivi e, per ciascuna di queste classi, dei componenti più rappresentativi in uso, delle loro proprietà chimico-fisiche e biologiche, delle sintesi e delle relazioni struttura-attività.

MODULO A – Lez. 30 ore; CFU 4

PARTE GENERALE

Unità 1

Introduzione, definizione di farmaco e classificazioni. Compiti della ricerca farmaceutica. Fonti di agenti farmaceutici. Progettazione di nuovi farmaci. Metodi di generazione del *lead*. Fasi di sviluppo di un nuovo farmaco. Metodologie CADD. Sviluppo di un farmaco a medicamento. *Studi preclinici*: elaborazione chimica, e. chimico-analitica, e. galenica, e. farmacodinamica, e. farmacocinetica, e. tossicologica, cancerogenicità e mutagenicità.

Prove cliniche: regolamentazione, principi di Buona Pratica Clinica, OsSC, Comitati Etici, fasi. Correlazioni struttura-attività. Brevetto. Farmaci me-too, equivalenti, off-label. Innovazione terapeutica e requisiti. Scale-up. Medicinali Orfani. Stabilità. Associazioni di farmaci.

Unità 2

Momenti dell'azione di un farmaco:

- fase farmaceutica, vie di somministrazione e loro influenza sull'attività dei farmaci;
- fase farmacocinetica, *assorbimento* e vari meccanismi, coefficiente di ripartizione e logP, trasporto in circolo, *distribuzione*, *metabolismo* con reazioni di biotrasformazione della fase I (ossidazioni microsomiali e non, riduzioni, idrolisi) e della fase II (metilazioni, acetilazioni, coniugazioni), inibizione e induzione enzimatica, *eliminazione*, escrezione e sue vie. Pro-drugs e loro utilità. Doppi pro-drugs. Mutual pro-drugs. Combinazioni di due pro-drugs. Soft-drugs, loro utilità e analoghi soft.
- fase farmacodinamica: interazione farmaco-sistema biologico e sue caratteristiche, tipi di legame e meccanismi d'azione dei farmaci. Curve dose-risposta graduali e quantali. Antagonismo e sue classificazioni.

Unità 3

Gruppi aptofori e farmacofori. Stereochimica ed attività biologica, isomeria configurazionale, i. conformazionale, stereoselettività e stereospecificità nell'interazione farmaco-recettore, indice eudismico. Proprietà strutturali: modificazioni molecolari, isosteria e bioisosteria classiche e non. Nomenclatura dei principi attivi, DC.IT, DCI, ruolo nel monitoraggio e nell'informazione scientifica. Farmacovigilanza. Classificazione ATC.

MODULO B – Lez. 36 ore; CFU 5

PARTE SISTEMATICA

Unità 4

FARMACI ANTIINFETTIVI: generalità, cenni storici. Curve di crescita di popolazioni batteriche, meccanismi e selettività d'azione. Antibiotico-resistenza.

CHEMIOTERAPICI ANTIBATTERICI: varie classificazioni e meccanismi d'azione.

Sulfamidici: cenni storici, classificazione, spettro, associazioni, meccanismo d'azione, sintesi dei derivati N-eterociclici, N-acilici e simili, acilaminici, relazioni struttura-attività.

- classici: *sulfatiazolo*.
- semiretard: *sulfadiazina*, *sulfametossazolo* + *trimetoprim*.
- retard: *sulfadimetossina*, *sulfametopirazina* (*sulfalene*).
- ad azione topica: *sulfacetamide*, *sulfadiazina argantica*, *sulfametiltiazolo* (*sulfametotiazolo*), *ftalilsulfatiazolo*, *sulfasalazina*.

Nitrofurani: cenni storici, attività, spettro, meccanismo d'azione, sintesi, relazioni struttura-attività. *Nitrofurazone* (*nitrofurale*), *nitrofurantoina*, *nifuratel*.

Nitroimidazoli: cenni storici, spettro, meccanismo d'azione, sintesi. *Metronidazolo*.

Chinoloni: derivati ossichinolinici e naftiridinici, fluoro- e difluorochinoloni, sintesi, meccanismo d'azione, relazioni struttura-attività.

- I generazione: *acido nalidixico*.
- II generazione: *acido pipemidico*, *cinoxacina*.
- III generazione: *ofloxacina*, *norfloxacina*, *ciprofloxacina*, *enoxacina*, *pefloxacina*, *levofloxacina*, *rufloxacina*, *moxifloxacina*.
- profarmaci: *prulifloxacina*
- difluoroderivati: *lomefloxacina*

Oxazolidinoni: generalità. *Linezolid*.

Unità 5

CHEMIOTERAPICI ANTIMICOBATTERICI: generalità, terapia antitubercolare ed antileprotica, meccanismo d'azione, sintesi.

Diaminodifenilsolfoni: *dapsone*, *acedapsone*.

Acidi carbossilici e derivati: *acido p-aminosalicilico*, *isoniazide* e associazioni, *pirazinamide*.

Etilendiamine: *etambutolo*.

Associazioni antitubercolari

ANTIBIOTICI ANTIMICOBATTERICI: *cicloserina*, *rifamicina SV*, *rifampicina*, *rifabutina*, *streptomycina*.

Unità 6

ANTIBIOTICI ANTIBATTERICI: cenni storici, metodi di produzione: fermentazione, sintesi, semisintesi.

ANTIBIOTICI CHE INIBISCONO LA BIOSINTESI DELLA PARETE CELLULARE

Betalattamine: strutture, nomenclatura, meccanismo d'azione, spettro, resistenza batterica.

- penicilline: produzione della *penicillina G*, degradazione, acidolabilità, acidoresistenza, produzione del 6-APA, sintesi, relazioni struttura-attività.
 - p. ritardo: *benzilpenicillina benzatinica*.
 - p. penicillinasi-resistenti: *oxacillina*, *cloxacillina*, *flucloxacillina*.

- p. a largo spettro: *ampicillina, amoxicillina*.
- p. con migliorato assorbimento orale: *bacampicillina*.
- p. antipseudomonas: *carbenicillina, sulbenicillina, suncillina*.
- ureidopenicilline: *piperacillina, azlocillina, mezlocillina*.
- Associazioni con inibitori enzimatici (*acido clavulanico, sulbactam*)

Unità 7

- cefalosporine: cenni storici, attività, produzione della *cefalosporina C*, ottenimento del 7-ACA, relazioni struttura-attività, classificazione, sintesi.
 - I generazione: c. parenterali, *cefacetrile, cefalotina, cefapirina, cefaloridina*; c. orali, *cefalexina, cefacloro*.
 - II generazione: *cefamandolo, cefuroxima, cefamicine, cefamicina C, cefoxitina*.
 - III generazione: *cefotaxima*.
 - IV generazione: *cefepime*.
- 2-penam: caratteristiche strutturali.
- carbapenem: caratteristiche strutturali, spettro, *tienamicina, imipenem* e associazione con inibitori enzimatici.
- monobattami: caratteristiche, spettro, sintesi, *aztreonam*.

Unità 8

ANTIBIOTICI CHE INIBISCONO LA SINTESI PROTEICA

Tetraciline: cenni storici, caratteristiche terapeutiche e strutturali, resistenze, relazioni struttura-attività, proprietà chimiche, stabilità, derivati di uso terapeutico, classificazione, sintesi.

- I generazione: *clortetraciclina, tetraciclina, ossitetraciclina* (associazione);
- II generazione: *metaciclina, doxiciclina, minociclina, meclociclina*;
- profarmaci, *limeciclina, rolitetraciclina* (associazione).
- glicilcicline, *tigeciclina*.

Amfenicoli: caratteristiche terapeutiche e strutturali, spettro d'azione, relazioni struttura-attività, sintesi di *cloramfenicolo* e *tiamfenicolo*.

Unità 9

Macrolidi: caratteristiche terapeutiche e strutturali, classificazione, meccanismo d'azione, spettro, resistenza. *Eritromicina* e proprietà chimiche, *claritromicina, fluritromicina, roxitromicina, azitromicina, troleandomicina, spiramicina, rokitamicina*. Ketolidi, *telitromicina*.

Antibiotici carboidratici: lincosamidi, *lincomicina*, relazioni struttura-attività, *clindamicina*.

Aminoglicosidi: caratteristiche strutturali e terapeutiche, resistenza batterica, classificazione. *Streptomicina, kanamicine, tobramicina, amikacina*, sintesi, *gentamicina, netilmicina*.

ANTIBIOTICI CHE INIBISCONO LA BIOSINTESI DEGLI ACIDI NUCLEICI

Ansamicine: rifamicine, meccanismo e spettro d'azione, caratteristiche strutturali, relazioni struttura-attività, *rifamicina SV, rifampicina* e induzione enzimatica, *rifabutina*.

ANTIBIOTICI CHE MODIFICANO LA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA CELLULARE

Polipeptidi: classificazione, meccanismo d'azione, *bacitracina*.

Lipopeptidi: meccanismo d'azione, polimixine, *colistina*.

Unità 10

ANTIMICOTICI: generalità su funghi, micosi, terapia, classificazione.

Antibiotici: *griseofulvina, nistatina, amfotericina*.

Imidazoli: indicazioni terapeutiche, meccanismo d'azione e sintesi, *clotrimazolo, miconazolo, econazolo, isoconazolo, chetoconazolo*.

Triazoli: *terconazolo, fluconazolo*.

Unità 11

ANTIVIRALI: generalità sui virus, ciclo riproduttivo, terapia antivirale, chemioterapici, meccanismi d'azione, spettro e sintesi.

Aminoadamantani: *amantadina, tromantadina*.

Antimetaboliti nucleosidici: pirimidinici, *idoxuridina, citarabina, zidovudina*, azolici, *ribavirina*, purinici, *aciclovir, ganciclovir, penciclovir, famciclovir, valaciclovir, valganciclovir*; *oseltamivir, zanamivir*.

Unità 12

ANTINEOPLASTICI: generalità sui tumori e loro classificazione, cancerogenesi, terapie.

- chemioterapici ciclo cellulare non specifici: agenti alchilanti; *cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; procarbazina e dacarbazina*; agenti intercalanti: *doxorubicina, daunorubicina, dactinomicina*;
- chemioterapici ciclo cellulare specifici: antimetaboliti, alcaloidi della Vinca, *bleomicina*.
- immunostimolanti
- inibitori ormonali.

Unità 13

ANTIPROTOZOARI: cenni su malattie parassitarie, malaria, strategie terapeutiche. Sintesi e caratteristiche terapeutiche di antimalarici della fase esoeritrocitaria, *primachina* e della fase eritrocitaria, *cloroquina, pirimetamina, chinina, meflochina*.

Testi consigliati:

- E. SCHRÖDER, C. RUFER, R. SCHMIECHEN - Chimica Farmaceutica voll. I e II - I ediz. italiana (1990) - EdiSES.
- FOYE'S PRINCIPI DI CHIMICA FARMACEUTICA - V ediz. italiana (2009) - Piccin.
- C.G. ALBERTI, L. VILLA - Chimica Farmaceutica voll. I e II - (1992) - fuori catalogo - OEMF.
- G. GRECO - Farmacocinetica e Farmacodinamica su basi chimico-fisiche - (2007) - Loghà
- G. GRECO - Farmaci antibatterici - (2009) - Loghà
- PATRICK G.L. - Introduzione alla Chimica Farmaceutica - II ed. (2010) - EdiSES.

Lecture consigliate:

- BURGER'S - Medicinal Chemistry and Drug Discovery, vol I - Ed. M.E. Wolff - J. Wiley & Sons.

VERSIONE IN INGLESE

Course contents

MODULE A – Lez. 30 h; CFU 4

GENERAL ASPECTS

Unity 1

Introduction. Production of drugs. Pharmaceutical research. Access ways to new drug substances. Development phases of a new drug. Development of a drug into a pharmaceutical agent. Pre-clinic studies: chemical, analytical and galenic development, pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxicity, carcinogenicity and mutagenicity. Clinical tests. Patent protection. Good Clinical Practice (GCP). Ethics Committee. Off-label, generic equivalent, Me-too drugs. Innovation. Orphan drugs. Stability.

Unity 2

Phases of a drug action:

- pharmaceutical phase, administration pathways and characteristics.
- pharmacokinetic phase with absorption mechanisms, transport in the bloodstream, distribution, pathways of xenobiotic metabolism, phase I reactions (oxidation, reduction, hydrolysis), phase II (methylation, acetylation, conjugation), enzymatic inhibition and induction, elimination and excretion pathways. Pro-drugs, advantages and combinations. Mutual pro-drugs. Soft-drugs, advantages and soft analogues.
- pharmacodynamic phase: drug-receptor interaction, chemical bonding and theories about the drugs mechanism of action. Dose-response relationships. Antagonism.

Unity 3

Haptophoric and pharmacophoric groups. Structural features and pharmacological activity, optical and geometric isomerism, conformational isomerism and eudismic index, influence of stereoselectivity and stereospecificity on drug-receptor interaction, molecular modifications, chemical isosterism, bioisosterism classical and nonclassical bioisosteres. International drug abbreviations, DC.IT, INN, importance to monitoring and scientific information. Pharmacosurveillance. ATC classification.

MODULE B – Lez. 36 h; CFU 5

SPECIFIC TOPICS

Unity 4

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS: general principles, classifications.

BACTERIAL CHEMOTHERAPY: antibacterial classification and mechanism of action. Bacterial resistance.

Sulfonamides: short historical outlines, classification, action spectrum, association, mode of action, synthesis of N-heterocyclic, N-acyl and acylamino derivatives, structure-activity relationships.

- classical: *sulfathiazole, sulfamethazine, sulfamethizole, sulfisomidine, sulfisoxazole*.
- semiretard: *sulfadiazine, sulfamethoxazole, sulfamerazine*.
- retard: *sulfamethoxyppyridazine, sulfadimethoxine, sulfamethoxydiazine*.
- ultraretard: *sulfadoxine*.

- topical action: *sulfacetamide, sulfanilamide, sulfaguanidine, phthalylsulfathiazole, succinylsulfathiazole, sulfasalazine*.

Nitrofurans: short historical outlines, activity, action spectrum, mode of action, synthesis, structure-activity relationships. *Nitrofurazone, nifuroxime, nitrofurantoin, furazolidone, nifuratel*.

Nitroimidazoli: short historical outlines, action spectrum, mode of action, *metronidazole*.

Quinolones: fluoro- and difluoroquinolones, synthesis, mode of action, structure-activity relationships.

- I generation: *nalidixic acid, piromidic acid, oxolinic acid*.

- II generation: *pipemidic acid, cinoxacin*.

- III generation: *ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, pefloxacin mesylate*.

Unity 5

ANTIMYCOBACTERIAL AGENTS: general principles, mode of action, synthesis, antimycobacterial therapy.

Diaminodiphenylsulfones: *dapsone, acedapsone*.

Carboxylic acids and derivatives: *4-aminosalicylic acid, isoniazid, pyrazinamide*.

Thioamides: *etionamide, protionamide*.

Ethylenediamines: *ethambutol*.

Antibiotics: *cycloserine, rifamycin SV, rifampicin, rifabutin, streptomycin*.

Unity 6

ANTIBIOTICS: short historical outlines, production pathways: fermentation, synthesis, semisynthesis.

Beta-lactam antibiotics: structure, nomenclature, properties, synthesis, mode of action, antimicrobial spectrum, bacterial resistance.

penicillins: stability, acid lability, acid stability, production of 6-APA, structure-activity relationships, depot penicillins, penicillinase-stable penicillins, broad-spectrum penicillins, antipseudomonas penicillins, ureidopenicillins.

Unity 7

- Cephalosporins: short historical outlines, activity, production of *cephalosporin C*, production of 7-ACA, structure-activity relationships, classification. I generation, *cefacetrile, cefalotin, cefapirin, cefaloridine*; perorally cephalosporins, *cefalexin, cefaclor*; II generation, *cefamandole, cefuroxime, cephamecins, cefoxitin*; III generation, *cefotaxime*, IV generation, *cefpime, cefclidine*.

- 2-penam: structural features

- carbapenem: structural features, antimicrobial spectrum, *thienamycin, imipenem*.

- monobactams: chemical and structural features, synthesis, *aztreonam, carumonam*.

Unity 8

Tetracyclines: therapeutic and structural features, classification, structure-activity relationships, chemical properties, stability, synthesis, *oxytetracycline, metacycline, doxycycline, minocycline*, prodrugs, *rolitetracycline, lymecycline, mepicycline*.

Amphenicols: therapeutic features, synthesis, structure-activity relationships, *Chloramphenicol, thiamphenicol*.

Unity 9

Macrolide antibiotics: structural features, classification, mode of action, *erythromycin*, *roxithromycin*, *azithromycin*, *oleandomycin*, *spiramycin*.

Carbohydratic antibiotics: *lincosamides*, *lincomycin*, structure-activity relationships, *clindamycin*.

Aminoglycosides: structural and therapeutic features, bacterial resistance, *kanamycin B*, *streptomycin*, *amikacin*, synthesis, *gentamicin*.

Ansamycins: rifamycins, mode and spectrum of action, structural features, structure-activity relationships, *rifampicin*, *rifapentin*.

Polypeptides: classification, mode of action, *bacitracin*.

Lipopeptides: mode of action, polymyxin, *colistin*.

Unity 10

ANTIFUNGAL AGENTS: pathogenicity of fungus, mycosis, therapy, classification.

Antibiotics: *griseofulvin*, *nystatin*, *amphotericin*.

Imidazoles: therapeutic features, mode of action and synthesis, *clotrimazole*, *miconazole*, *econazole*, *isoconazole*, *ketoconazole*.

Triazoles: *terconazole*, *fluconazole*.

Unity 11

ANTIVIRAL AGENTS: features of viruses, viral replication steps, antiviral therapy, chemotherapy, mode of action, spectrum and synthesis.

Thiosemicarbazones: *methisazone*.

Aminoadamantanes: *amantadine*, *tromantadine*.

Nucleosides: pyrimidine, azole, purine analogues, *idoxuridine*, *cytarabine*, *ribavirin*, *acyclovir*, *gancyclovir*.

Unity 12

CANCER CHEMOTHERAPY: cancer generalities, classification, carcinogenesis, treatment of cancer, alkylating agents, *cisplatin*, *carboplatin*; *procarbazine*, antibiotics, antimetabolites, Vinca alkaloids.

Unity 13

ANTIPROTOZOAL AGENTS: parasitic diseases, malaria, types of chemotherapy, exoerythrocytic stage antimalarial agents, *primaquine* and erythrocytic stage antimalarial agents, *chloroquine*, *quinine*, *pyrimethamine*, *mefloquine*.

Textbooks and Suggested readings:

- E. SCHRÖDER, C. RUFER, R. SCHMIECHEN - Chimica Farmaceutica voll. I e II - I ediz. italiana (1990) - EdiSES.
- FOYE'S PRINCIPI DI CHIMICA FARMACEUTICA - V ediz. italiana (2009) - Piccin.
- C.G. ALBERTI, L. VILLA - Chimica Farmaceutica voll. I e II - (1992) - fuori catalogo - OEMF.
- G. GRECO - Farmacocinetica e Farmacodinamica su basi chimico-fisiche - (2007) – Loghà

- G. GRECO – Farmaci antibatterici - (2009) - Loghìa
- PATRICK G.L. - Introduzione alla Chimica Farmaceutica – II ed. (2010) - EdiSES.
- BURGER'S - Medicinal Chemistry and Drug Discovery, vol I - Ed. M.E. Wolff - J. Wiley & Sons.
-