

SYNTHESIS

IL FARMACO E LA SUA CHIMICA

6

*Direttore*

**Antonio CARTA**  
Università di Sassari

*Comitato scientifico*

**Daniela BARLOCCO**  
Università degli studi di Milano

**Elisabetta GAVINI**  
Università degli studi di Sassari

**Sabrina PRICL**  
Università degli studi di Trieste

**Gabriele MURINEDDU**  
Università degli studi di Sassari

**Alessandra PEANA**  
Università degli studi di Sassari

## SYNTHESIS

### IL FARMACO E LA SUA CHIMICA



La morfina è stata inventata per permettere ai medici di dormire tranquilli.

Sacha GUITRY

La collana nasce con una vocazione interdisciplinare: pur essendo il farmaco il suo fulcro e la Chimica Farmaceutica la disciplina principale di riferimento, gli argomenti trattati spaziano trasversalmente, coinvolgendo altre fondamentali materie quali la Tecnica Farmaceutica, la Farmacologia, la Bioinformatica e la Biochimica che contribuiscono attivamente al raggiungimento dell'obiettivo. Nell'intento di coadiuvare i tre principali aspetti di una disciplina scientifica: divulgazione, didattica e approfondimento scientifico, la collana accoglie volumi che documentano tali aspetti. In particolare, ospita sia monografie che raccolte di argomenti indirizzati a studenti, colleghi e a un più vasto pubblico, sino ad arrivare a testi rivolti a dottorandi e specializzandi.



*Vai al contenuto multimediale*

# Lezioni di Chimica farmaceutica

II edizione

*a cura di*

**Adriano Mollica**

*Presentazione di*

Michele Vacca

*Con il contributo di*

Simone Carradori

Roberto Costante

Marcello Locatelli

Giorgia Macedonio

Azzurra Stefanucci





Aracne editrice

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

Copyright © MMXVIII  
Giacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

[www.giacchinoonoratieditore.it](http://www.giacchinoonoratieditore.it)  
[info@giacchinoonoratieditore.it](mailto:info@giacchinoonoratieditore.it)

via Vittorio Veneto, 20  
00020 Canterano (RM)  
(06) 45551463

ISBN 978-88-255-1728-6

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

II edizione: novembre 2018  
I edizione: settembre 2015

*A mio Padre*



# Indice

- 15 *Prefazione*
- 17 *Introduzione*

## PARTE I **Parte Generale**

- 23 Capitolo I  
*Ottenimento di nuovi farmaci*
- 39 Capitolo II  
*Origine dei Leads*
- 47 Capitolo III  
*Ottenimento di librerie di composti*
- 65 Capitolo IV  
*Farmacocinetica*
- 83 Capitolo V  
*Farmacodinamica*

10	<i>Indice</i>
95	Capitolo VI <i>Reazioni metaboliche di Fase I</i>
113	Capitolo VII <i>Reazioni metaboliche di Fase II</i>
127	Capitolo VIII <i>Effetti tossici da bioattivazione metabolica</i>
133	Capitolo IX <i>Recettori ed attività dei farmaci</i>
157	Capitolo X <i>Enzimi</i>
169	Capitolo XI <i>Meccanismo di azione dei Farmaci</i>
197	Capitolo XII <i>Stereochimica ed attività biologica</i>
217	Capitolo XIII <i>Modificazioni molecolari di un Lead</i>
223	Capitolo XIV <i>Studi di relazione struttura-attività (SAR)</i>
249	Capitolo XV <i>Modifica ai sostituenti presenti nel lead</i>
263	Capitolo XVI <i>I profarmaci</i>

- 283 Capitolo XVII  
*Forme Farmaceutiche*
- 287 Capitolo XVIII  
*Membrane biologiche*
- 305 Capitolo XIX  
*Analisi di farmaci e metaboliti di farmaci in matrici complesse*

PARTE II

**Farmaci del Sistema nervoso Centrale e Periferico,  
Cardiovascolari**

- 327 Capitolo I  
*Anestetici generali*
- 341 Capitolo II  
*Sedativi ed ipnotici*
- 369 Capitolo III  
*Farmaci anticonvulsivanti*
- 387 Capitolo IV  
*Analgesici oppioidi*
- 435 Capitolo V  
*Antipsicotici*
- 473 Capitolo VI  
*Antiparkinson*
- 493 Capitolo VII  
*Ansiolitici*

- 517 Capitolo VIII  
*Stimolanti del SNC (Analettici)*
- 535 Capitolo IX  
*Antidepressivi*
- 571 Capitolo X  
*Psicodislettici (allucinogeni)*
- 589 Capitolo XI  
*Anestetici locali*
- 599 Capitolo XII  
*Farmaci del sistema colinergico*
- 633 Capitolo XIII  
*Anticolinergici*
- 653 Capitolo XIV  
*Adrenergici*
- 703 Capitolo XV  
*Altri agenti antiangina ed antiipertensivi*
- 731 Capitolo XVI  
*Glicosidi Cardioattivi e farmaci antiaritmici*
- 765 Capitolo XVII  
*Antistaminici*
- 805 Capitolo XVIII  
*Approfondimento: Morbo di Alzheimer*

- 815 Capitolo XIX  
*FANS*
- 831 Capitolo XX  
*Diuretici*
- 853 Capitolo XXI  
*Farmaci ipolipidemizzanti*
- 879 Capitolo XXII  
*Ormoni steroidei corticosurrenali*
- 909 *Appendice*
- 913 *Ringraziamenti e Bibliografia*



## Lezioni di Chimica Farmaceutica

Prof. Michele Vacca\*

La Chimica Farmaceutica è una disciplina affascinante e allo stesso tempo complessa in quanto multidisciplinare. Il lavoro del chimico farmaceutico infatti non può essere scisso da quello del biochimico, del fisio-patologo e del farmacologo, solo per citarne alcuni. Lo sviluppo di nuovi farmaci si è evoluto nel tempo andando ben oltre il classico lavoro di sintesi, fino ad arrivare ai più recenti farmaci biotecnologici e alle nanotecnologie. Questo libro, nella sua seconda edizione, è diretto agli studenti dei corsi di laurea in Farmacia e CTF. La Parte I del libro è la cosiddetta “parte generale”, che tratta il processo di drug discovery and drug development, la farmacocinetica, la farmacodinamica e studi di relazione struttura-attività. La Parte II si occupa sistematicamente dei farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale, periferico e del sistema cardiovascolare, dove vengono affrontate in maniera schematica le varie patologie e i farmaci più importanti per il controllo di tali stati. Gli argomenti sono aggiornati per quel che riguarda le più recenti scoperte ed applicazioni ed arricchiti da cenni storici e approfondimenti relativi allo sviluppo di alcuni famosi medicinali. Questa seconda edizione, curata dal Prof. Adriano Mollica è inserita nella collana scientifica “SYNTHESIS”.

\*Dipartimento di Farmacia, Università “G. d’Annunzio” di Chieti-Pescara

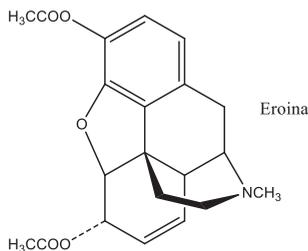


## Introduzione

One pill makes you larger and one  
pill makes you small and the ones  
that mother gives you don't do  
anything at all...

(Jefferson Airplane, *The white rabbit*)

Il compito della chimica farmaceutica è quello di reperire prodotti o gruppi di principi attivi nuovi che siano in grado di migliorare le possibilità terapeutiche già note all'interno di un particolare settore di applicazione oppure di aprire nuovi settori di applicazione terapeutica ancora sconosciuti. I farmaci sono sostanze chimiche usate per prevenire o curare le malattie negli esseri umani, animali e piante. L'attività di un farmaco è il suo effetto farmacologico sul soggetto, ad esempio analgesico, mentre la sua potenza è la quantificazione dell'effetto. I farmaci, agiscono interferendo con processi biologici preesistenti senza crearne di nuovi, inoltre nessun farmaco è da ritenersi completamente sicuro. Ogni farmaco, anche quelli comunemente detti "da banco" come l'aspirina, spesso usati per l'automedicazione, possono agire da veleni se assunti in dosi eccessive. Così come le droghe, comunemente intese come sostanze con effetto psicotropo, possono essere usate in terapia analgesica nel caso di malati terminali affetti da cancro.



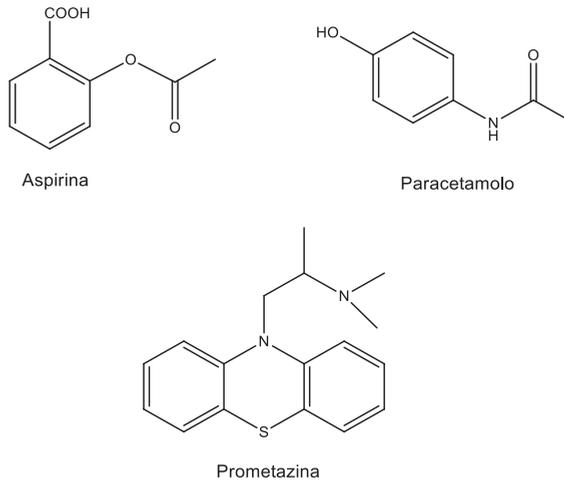
**Figura 1.** Eroina.

Il processo che porta alla scoperta di un farmaco vero e proprio, inizia con l'ottimizzazione di un cosiddetto "lead compound" (prototipo) che si ottiene, ad esempio per estrazione, da un organismo vegetale o animale o mediante altre tecniche, come verrà spiegato nel dettaglio nelle pagine successive. Questo composto, tramite il lavoro in laboratorio verrà modificato nella sua struttura chimica e testato in vitro mediante saggi preliminari. Questo processo di ricerca e sviluppo è lungo e laborioso, richiedendo molte modifiche chimiche e diversi test biologici, prima di poter arrivare ad una molecola promettente come candidato a farmaco.

In ogni caso bisogna considerare che, in aggiunta all'effetto desiderato, i farmaci hanno anche una serie di effetti collaterali. L'aspirina, ad esempio, può causare irritazione gastrica e sanguinamento occulto. Altre sostanze hanno effetti collaterali così dannosi e addirittura sono considerate sostanze d'abuso come ad esempio l'eroina o la cocaina. Gli effetti non desiderati sono chiamati effetti secondari, anche se a volte tali effetti possono essere sfruttati terapeuticamente. Ad esempio l'antistaminico prometazina è usato per il trattamento delle allergie, ed ha come effetto collaterale la sonnolenza e quindi può essere assunto come sedativo ipnotico blando.

Nel processo di ottimizzazione di un lead vi sono molti passaggi che comprendono anche l'elaborazione analitica delle miscele di reazione, l'identificazione e la rimozione delle impurezze tossiche, prove di stabilità e di distribuzione sul farmaco e i suoi metaboliti. Per un approfondimento sull'argomento si rimanda alla lettura del capitolo "Analisi di farmaci e metaboliti di farmaci in matrici complesse". Lo svilup-

po industriale di una molecola è subordinato a una serie di valutazioni di parametri sia di natura economica e sia di natura pratica, infatti se un prodotto chimico non si presta ad essere sintetizzato in laboratorio con alte rese e pochi passaggi, verrà scartato a priori dall'industria da un'azienda farmaceutica.



**Figura 2.** Esempi di Farmaci.

Un altro parametro da prendere in considerazione è la resistenza che gli organismi sviluppano verso alcuni farmaci, detta tolleranza, che insorge quanto un farmaco non ha più effetto in condizioni mediche controllate, questa situazione può verificarsi per diverse ragioni. Ad esempio l'efficacia dei barbiturici diminuisce spesso con l'uso prolungato poiché il corpo produce nel fegato alcuni enzimi appartenenti alla classe delle ossidasi a funzione mista che sono in grado di metabolizzare questi farmaci. Un altro meccanismo di insorgenza della resistenza ai farmaci è la down-regulation dei recettori. Questo accade ai recettori che sono continuamente stimolati, perciò l'organismo risponde producendo un numero inferiore di recettori; di conseguenza i farmaci che si legano ad essi produrranno un'effetto limitato, in quanto non possono legarsi a una quantità sufficiente di recettori. Per questi ed altri motivi, sono necessari sempre nuovi farmaci: per combattere la re-

sistenza ai farmaci, per migliorare le terapie, per fronteggiare nuove malattie o per la rimozione di effetti avversi. La sperimentazione clinica sull'uomo è l'ultimo step di questa fase; se una molecola si dimostra biologicamente attiva, terapeuticamente valida e scarsamente tossica, è possibile testarla come farmaco. Si calcola che per ottenere una molecola lead, bisogna testare circa 10000 sostanze, solo per avere la possibilità che una sia attiva per un determinato target. In ogni caso, anche essendo in presenza di una serie di sostanze biologicamente attive, la maggior parte di esse vengono scartate perché non superano i test farmacologici di tossicità acuta, tossicità cronica, e solo la sostanza che supera tutti i test risulterà essere un buon candidato a farmaco.