

GRAHAM L. PATRICK

Associate Lecturer in Organic Chemistry and Medicinal Chemistry
The Open University

CHIMICA FARMACEUTICA

Edizione italiana sulla settima in lingua inglese a cura di
P. Barraja, D. Boschi, C. Brullo, T. Da Ros, C. Dallanoce, A. Di Porzio, G. Grazioso,
P. Grieco, N. Iaccarino, P. Linciano, M.L. Lolli, S. Manfredini, F. Merlino,
A. Montalbano, V. Pittalà, R. Ragno, A. Randazzo, G. Romeo, A. Spallarossa,
V. Summa, S. Valente, S. Vertuani

Con la collaborazione di
A. Alberico e R. Ferrisi

PICCIN

Titolo originale
An Introduction to Medicinal Chemistry, Seventh Edition
by Graham L. Patrick
© Oxford University Press 2023

An Introduction to Medicinal Chemistry, Seventh Edition was originally published in English in 2023. This translation is published by arrangement with Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. is solely responsible for this translation from the original work and Oxford University Press shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon.

L'edizione originale in lingua inglese di *An Introduction to Medicinal Chemistry, Seventh Edition* è stata pubblicata nel 2023. Questa traduzione è stata pubblicata su licenza di Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. è responsabile della traduzione dell'opera originale e Oxford University Press non è responsabile per eventuali errori, omissioni, sviste o ambiguità della traduzione o per eventuali danni da essa derivanti.

Opera coperta dal diritto d'autore – Tutti i diritti sono riservati, inclusi quelli relativi a TDM (text and data mining), al training dell'intelligenza artificiale e/o di tecnologie similari.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo, compreso l'uso per TDM, training dell'intelligenza artificiale e/o tecnologie similari, o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'Editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'Editore e dell'Autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, benché siano stati compiuti tutti gli sforzi necessari per pubblicare dati e informazioni affidabili, l'Editore non si assume alcuna responsabilità legale per eventuali errori od omissioni contenuti in questo volume. Né l'Editore né gli Autori o Collaboratori possono ritenersi responsabili per qualsiasi conseguenza e/o per qualsiasi lesione o danno a persone, animali o cose derivanti dall'applicazione delle informazioni contenute in quest'opera. L'Editore desidera precisare che qualsiasi opinione espressa in questo libro dai singoli Autori o Collaboratori è personale e non riflette necessariamente il punto di vista/l'opinione dell'Editore. Le informazioni o le indicazioni contenute in questo libro sono destinate all'uso da parte di professionisti del settore sanitario e/o scientifico e sono fornite esclusivamente come integrazione del giudizio del medico o di altri professionisti, della loro conoscenza dell'anamnesi del paziente, delle istruzioni del produttore e delle linee guida appropriate. Qualsiasi informazione o consiglio su dosaggi, procedure o diagnosi deve essere verificata in modo autonomo sotto stretta sorveglianza specialistica e attenendosi alle istruzioni per l'uso e alle controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi. Questo libro non indica se un particolare trattamento sia appropriato o adatto a un determinato individuo. In ultima istanza, è responsabilità esclusiva del professionista sanitario formulare il proprio giudizio professionale, in modo da consigliare e trattare i singoli pazienti in modo adeguato.

Il nome di società o prodotti commerciali può corrispondere a ragioni sociali, marchi o marchi registrati ed è utilizzato esclusivamente per l'identificazione da parte del lettore e per la spiegazione dei concetti e dei case studies senza alcun intento pubblicitario o di utilizzo in violazione alla normativa vigente.

ISBN 978-88-299-3541-3

Prefazione

Questo testo si rivolge a studenti universitari e post-laurea che possiedono nozioni di base di chimica e stanno frequentando un corso o un corso di laurea in chimica farmaceutica. Il libro cerca di trasmettere, con uno stile scorrevole e accattivante, una comprensione della progettazione dei farmaci e dei meccanismi molecolari mediante i quali i farmaci agiscono nell'organismo. In tal modo, sottolinea l'importanza della chimica farmaceutica nelle nostre vite e il fascino di lavorare in un campo che si interseca con le discipline della chimica, della biochimica, della fisiologia, della microbiologia, della biologia cellulare e della farmacologia. Di conseguenza, il libro è di particolare interesse per gli studenti che potrebbero prendere in considerazione una futura carriera nell'industria farmaceutica.

Sulla scia del successo delle prime sei edizioni, nonché dei feedback dei lettori, è stata effettuata una riorganizzazione e un aggiornamento dei capitoli, in particolare quelli della Parte E.

Dopo il capitolo introduttivo, il libro è suddiviso in cinque parti:

- La Parte A contiene cinque capitoli che trattano la struttura e la funzione di importanti bersagli farmacologici quali recettori, enzimi e acidi nucleici. Gli studenti con una solida preparazione in biochimica conosceranno già questo materiale, ma potrebbero trovare questi capitoli un'utile revisione dei punti essenziali.
- La Parte B tratta la farmacodinamica nei Capitoli 7–10 e la farmacocinetica nel Capitolo 11. La farmacodinamica è lo studio di come i farmaci interagiscono con i loro bersagli molecolari e delle conseguenze di tali interazioni. La farmacocinetica si occupa delle questioni relative al raggiungimento del bersaglio da parte di un farmaco.
- La Parte C tratta i principi generali e le strategie adottate nella scoperta e nella progettazione di nuovi farmaci e nel loro sviluppo per il mercato.

- La Parte D esamina particolari “ferri del mestiere”, che sono preziosi nella progettazione dei farmaci, ovvero QSAR, sintesi combinatoria e progettazione *in silico* dei farmaci.
- La Parte E tratta una selezione di argomenti specifici nell'ambito della chimica farmaceutica: agenti antibatterici, antivirali e antitumorali; inibitori delle chinasi; anticorpi; colinergici e anticolinesterasici; adrenergici; analgesici oppioidi; agenti antiulcera; agenti cardiovascolari.

In una certa misura, i capitoli della Parte E riflettono il mutare dell'enfasi nella ricerca in chimica farmaceutica. Gli agenti antibatterici, i colinergici, gli adrenergici e gli oppioidi hanno una lunga storia e gran parte dello sviluppo iniziale di questi farmaci si basava fortemente su variazioni casuali dei composti guida secondo un approccio per tentativi ed errori. Questo approccio era dispendioso, ma ha portato al riconoscimento di varie strategie di progettazione che potevano essere utilizzate in un approccio più razionale alla progettazione dei farmaci. Lo sviluppo del farmaco antiulcera cimetidina (Capitolo 27) rappresenta uno dei primi esempi di approccio razionale alla chimica farmaceutica. Tuttavia, la vera rivoluzione nella progettazione dei farmaci è derivata dagli enormi progressi compiuti nella biologia molecolare e nella genetica, che hanno fornito una comprensione dettagliata dei bersagli farmacologici e di come funzionano a livello molecolare. Questo, insieme all'uso della modellazione molecolare e della cristallografia a raggi X, ha rivoluzionato la progettazione dei farmaci. Lo sviluppo degli inibitori della proteasi come agenti antivirali (Capitolo 20), degli inibitori della chinasi come agenti antitumorali (Capitolo 22) e delle statine come agenti ipocolesterolemizzanti (Caso Studio 1) sono esempi eccellenti dell'approccio moderno.

G. L. P.

Risorse didattiche

Il volume *Chimica Farmaceutica* offre numerose risorse didattiche. Questa sezione illustra ciascuna di esse e spiega in che modo ti aiuteranno a comprendere questa affascinante materia.

Parole chiave in grassetto

La terminologia è riportata in grassetto e definita in un glossario alla fine del libro per aiutarti a familiarizzare con il linguaggio della chimica farmaceutica.

Box

I box sono utilizzati per presentare argomenti approfonditi e per esplorare come i concetti della chimica farmaceutica vengono applicati nella pratica.

Punti chiave

I riassunti alla fine dei paragrafi principali all'interno dei capitoli evidenziano e sintetizzano i concetti chiave e forniscono una base per il ripasso.

Domande

Le domande compaiono alla fine di ogni capitolo per permetterti di verificare la tua comprensione e applicare i concetti presentati nel capitolo.

Letture consigliate

I riferimenti bibliografici selezionati consentono di ricercare facilmente gli argomenti che sono di particolare interesse per te.

Appendice e glossario

L'appendice include un indice dei nomi dei farmaci e dei corrispondenti nomi commerciali. È presente anche un ampio glossario.

Disclaimer

I nomi dei marchi sono riportati per comodità dei lettori, ma si tratta di esempi e non abbiamo cercato di includere tutti i marchi esistenti.

Glossario

- Abzima** Anticorpo con proprietà catalitiche.
- Accettore di legame a idrogeno** Gruppo funzionale che presenta un atomo ricco in elettroni necessario per interagire con un idrogeno, in un legame a idrogeno.
- Acetilcolina** Neurotrasmettitore presente sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico.

BOX 7.1 Una cura per l'avvelenamento da anti

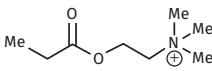
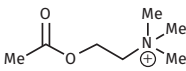
Gli inibitori competitivi possono generalmente essere eliminati aumentando il livello di substrato naturale. Questa caratteristica si è rivelata utile nel trattamento dell'avvelenamento accidentale da antigelo. Il principale componente dell'antigelo è il **glicole etilenico**, che viene ossidato in una serie di reazioni enzimatiche fino a diventare il composto tossico **acido ossalico**.

PUNTI CHIAVE

- I test di tossicità vengono effettuati *in vitro* e *in vivo* sui candidati farmaci per valutare la tossicità acuta e cronica. Durante gli studi sugli animali, vengono prelevati campioni di sangue e urine per l'analisi. I singoli organi vengono analizzati per rivelare eventuali danni ai tessuti o anomalie. Il test di tossicità è importante per definire quale dovrebbe essere il li-

DOMANDE

- Sulla base del sito di legame descritto in Figura 24.10, suggerire se le seguenti strutture possono agire come agonisti o meno.
- Quale stratoché?
- L'area co bi e qua
- L'area



Ringraziamenti

L'autore e la Oxford University Press ringraziano le seguenti persone che hanno fornito il loro contributo alle varie edizioni di questo libro di testo:

Dr Lee Banting, School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Portsmouth, UK

Dr Don Green, Department of Health and Human Sciences, London Metropolitan University, UK

Dr Mike Southern, Department of Chemistry, Trinity College, University of Dublin, Ireland

Dr Mikael Elofsson (Assistant Professor), Department of Chemistry, Umeå University, Sweden

Dr Ed Moret, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, The Netherlands

Professor John Nielsen, Department of Natural Sciences, Royal Veterinary and Agricultural University, Denmark

Professor H. Timmerman, Department of Medicinal Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Professor Nouri Neamati, School of Pharmacy, University of Southern California, USA

Professor Kristina Luthman, Department of Chemistry, Gothenburg University, Sweden

Professor Taleb Altel, College of Pharmacy, University of Sharjah, United Arab Emirates

Professor Dirk Rijkers, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, The Netherlands

Dr Sushama Dandekar, Department of Chemistry, University of North Texas, USA

Dr John Spencer, Department of Chemistry, School of Life Sciences, University of Sussex, UK

Dr Angeline Kanagasooriam, School of Physical Sciences, University of Kent at Canterbury, UK

Dr A Ganesan, School of Chemistry, University of Southampton, UK

Dr Rachel Dickens, Department of Chemistry, University of Durham, UK

Dr Gerd Wagner, School of Chemical Sciences and Pharmacy, University of East Anglia, UK

Dr Colin Fishwick, School of Chemistry, University of Leeds, UK

Professor Paul O'Neil, Department of Chemistry, University of Liverpool, UK

Professor Trond Ulven, Department of Chemistry, University of Southern Denmark, Denmark

Professor Jennifer Powers, Department of Chemistry and Biochemistry, Kennesaw State University, USA

Professor Joanne Kehlbeck, Department of Chemistry, Union College, USA

Dr Robert Sindelar, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Canada

Professor John Carran, Department of Chemistry, Queen's University, Canada

Professor Anne Johnson, Department of Chemistry and Biology, Ryerson University, Canada

Dr Jane Hanrahan, Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Australia

Dr Ethel Forbes, School of Science, University of West of Scotland.

L'autore esprime la propria gratitudine al Dr John Spencer della University of Sussex per aver collaborato alla stesura del Capitolo 16, e per i commenti forniti durante la preparazione di questa e delle precedenti edizioni. Un sentito ringraziamento va a Nahoum Anthony e alla Dr Rachel Clark dello Strathclyde Institute for Pharmaceutical and Biomedical Sciences della University of Strathclyde, per l'assistenza nella creazione delle Figure 2.9, B.8.2.1, B.8.2.3, 17.9, 17.44, 20.15, 20.22, 20.54 e 20.55 dai file PDB, alcuni dei quali sono stati ottenuti dalla RSCB Protein Data Bank. Il Dr James Keeler del Department of Chemistry, University of Cambridge ha gentilmente generato i modelli molecolari che compaiono nell'Online Resource Centre del libro originale. Grazie anche al Dr Stephen Bromidge della GlaxoSmithKline per aver permesso la descrizione del suo lavoro sugli antagonisti selettivi del 5-HT_{2C}. Infine, molte grazie a Cambridge Scientific, Oxford Molecular e Tripos per i loro consigli e l'assistenza nella stesura del Capitolo 17.

Curatori dell'edizione italiana

Paola Barraja

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche
Chimiche e Farmaceutiche
Università degli Studi di Palermo
Capitolo 6

Donatella Boschi

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università degli Studi di Torino
Capitoli 14 e 15, Casi Studio 2, 3, 4 e 5

Chiara Brullo

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Genova
Capitolo 22

Tatiana Da Ros

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche
Università degli Studi di Trieste
Capitolo 23, Appendice 8 e Glossario

Clelia Dallanoce

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Milano
Capitolo 21

Anna Di Porzio

Ricercatrice in Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II
Capitolo 10

Giovanni Grazioso

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Milano
Capitolo 17

Paolo Grieco

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II
Capitolo 25

Nunzia Iaccarino

Ricercatrice in Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II
Capitolo 8

Pasquale Linciano

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università di Pavia
Capitolo 28, Casi Studio 7, 8, 9, 10, 11

Marco Lucio Lolli

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università degli Studi di Torino
Capitoli 12 e 13

Stefano Manfredini

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie
Università degli Studi di Ferrara
Capitolo 3

Francesco Merlino

Ricercatore in Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II
Capitolo 24

Alessandra Montalbano

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche
Chimiche e Farmaceutiche
Università degli Studi di Palermo
Capitolo 2

Valeria Pittalà

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze del Farmaco e della Salute
Università degli Studi di Catania
Capitolo 4, Appendici 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7

Rino Ragno

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Rome Center for Molecular Design
Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco
Sapienza Università di Roma
Capitoli 11 e 18, Casi Studio 1 e 6

Antonio Randazzo

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II
Capitolo 9

Giuseppe Romeo

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze del Farmaco e della Salute
Università degli Studi di Catania
Capitoli 1 e 5

Andrea Spallarossa

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Genova
Capitoli 16 e 19

Vincenzo Summa

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II
Capitolo 20

Sergio Valente

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco
Sapienza Università di Roma
Capitolo 26 e 27

Silvia Vertuani

Professore Associato di Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie
Università degli Studi di Ferrara
Capitolo 7

Con la collaborazione di

Alessia Alberico

Dottoranda di Ricerca
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II
Capitolo 20

Rebecca Ferrisi

Ricercatrice in Chimica Farmaceutica
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Milano
Capitolo 21

Sommario

1	Farmaci e bersagli dei farmaci: una panoramica	1	■ Caso Studio 6	Progettazione di un inibitore della timidilato sintasi	388
Parte A Bersagli farmacologici: struttura e funzioni					
2	Struttura e funzioni delle proteine	17	19	Agenti antibatterici	395
3	Enzimi: struttura e funzione	29	20	Agenti antivirali	461
4	Recettori: struttura e funzione	41	21	Agenti anticancro	527
5	Recettori e trasduzione del segnale	57	22	Agenti anticancro inibitori di protein-chinasi	593
6	Acidi nucleici: struttura e funzione	72	23	Anticorpi e altri farmaci biologici	640
Parte B Farmacodinamica e farmacocinetica					
7	Gli enzimi come bersaglio dei farmaci	87	24	Colinergici, anticolinergici e anticolinesterasici	667
8	Recettori come bersagli farmacologici	101	25	Farmaci che agiscono sul sistema nervoso adrenergico	696
9	Acidi nucleici come bersagli farmacologici	118	26	Gli analgesici oppioidi	717
10	Vari bersagli farmacologici	132	27	Farmaci anti-ulcera	740
11	Farmacocinetica e argomenti correlati	150	28	Farmaci cardiovascolari	767
■ Caso Studio 1	Statine	173	■ Caso Studio 7	Farmaci antinfiammatori steroidei	796
Parte C Scoperta, design e sviluppo di farmaci					
12	La scoperta di farmaci: identificazione di un lead	183	■ Caso Studio 8	L'attuale ricerca sui farmaci antidepressivi	806
13	Progettazione dei farmaci: ottimizzazione delle interazioni con il bersaglio	207	■ Caso Studio 9	Progettazione e sviluppo dell'aliskiren	811
14	Progettazione di farmaci: ottimizzazione delle interazioni con il target	239	■ Caso Studio 10	Inibitori del fattore Xa	817
15	Portare il farmaco sul mercato	263	■ Caso Studio 11	Inibitori reversibili della proteasi NS3-4A dell'HCV	824
■ Caso Studio 2	La progettazione degli ACE inibitori	279	Appendice 1	Amminoacidi essenziali	829
■ Caso Studio 3	Artemisinina e farmaci antimalarici correlati	286	Appendice 2	Codice genetico standard	830
■ Caso Studio 4	La progettazione dell'oxamnichina	292	Appendice 3	Dati statistici per l'analisi QSAR	831
■ Caso Studio 5	Fosmidomicina quale agente antimalarico	298	Appendice 4	L'azione dei nervi	834
Parte D I ferri del mestiere					
16	Sintesi combinatoriale e parallela	305	Appendice 5	I microrganismi	838
17	Progettazione <i>in silico</i> dei farmaci	326	Appendice 6	Farmaci e loro nomi commerciali	840
18	Relazioni quantitative struttura-attività (QSAR)	367	Appendice 7	Nome commerciale (nome del farmaco)	850
Parte E Argomenti specifici di chimica farmaceutica					
Glossario 865					
Ulteriori letture consigliate 885					
Indice analitico 887					

Indice generale

1 Farmaci e bersagli dei farmaci: una panoramica	1	3.4 Legame del substrato al sito attivo	30
1.1 Che cos'è un farmaco?	1	3.5 Il ruolo catalitico degli enzimi	31
1.2 I bersagli dei farmaci	3	3.5.1 Interazioni di legame	31
1.2.1 La struttura della cellula	3	3.5.2 Catalisi acido/base	32
1.2.2 I bersagli dei farmaci a livello molecolare	4	3.5.3 Gruppi nucleofili	32
1.3 Forze di legame intermolecolari	5	3.5.4 Stabilizzazione dello stato di transizione	33
1.3.1 Legami elettrostatici o ionici	5	3.5.5 Cofattori	33
1.3.2 Legami a idrogeno	5	3.5.6 Denominazione e classificazione degli enzimi	35
1.3.2.1 Legami a idrogeno convenzionali	5	3.5.7 Polimorfismo genetico ed enzimi	35
1.3.2.2 Legami a idrogeno non convenzionali	7	3.6 Regolazione degli enzimi	36
1.3.3 Interazioni di van der Waals	8	3.7 Isozimi	38
1.3.4 Interazioni dipolo-dipolo, ione-dipolo e catione- π	8	3.8 Cinetica enzimatica	38
1.3.5 Interazioni π - π	9	3.8.1 L'equazione di Michaelis-Menten	38
1.3.6 Legami ad alogeno	10	3.8.2 Grafico Lineweaver-Burk	39
1.3.7 Interazioni repulsive	10	Box 3.1 Il controllo esterno degli enzimi da parte dell'ossido nitrico	37
1.3.8 Il ruolo dell'acqua e delle interazioni idrofobiche	11		
1.4 Considerazioni farmacocinetiche e i medicinali	11		
1.5 Classificazione dei farmaci	12	4 Recettori: struttura e funzione	41
1.5.1 Per effetto farmacologico	12	4.1 Il ruolo dei recettori	41
1.5.2 Per struttura chimica	12	4.2 Neurotrasmettitori e ormoni	41
1.5.3 Per sistema bersaglio	12	4.3 Tipi e sottotipi di recettori	43
1.5.4 Per bersaglio molecolare	13	4.4 Attivazione dei recettori	44
1.6 Denominazione dei principi attivi e dei medicinali	13	4.5 Come cambia forma il sito di legame?	44
		4.6 Recettori canale	45
		4.6.1 Principi generali	45
		4.6.2 Struttura	46
		4.6.3 Apertura e chiusura (gating)	47
		4.6.4 Canali ionici ligando-dipendenti e voltaggio-dipendenti	47
		4.7 Recettori accoppiati a proteine G	47
		4.7.1 Principi generali	47
		4.7.2 Struttura dei recettori accoppiati a proteine G	49
		4.7.3 La famiglia rodopsina-simile di recettori accoppiati a proteine G	49
		4.7.4 Dimerizzazione di recettori accoppiati a proteine G	50
		4.8 Recettori associate a chinasi	51
		4.8.1 Principi generali	51
		4.8.2 Struttura dei recettori tirosin-chinasici	51
		4.8.3 Meccanismo di attivazione dei recettori tirosin-chinasici	51
		4.8.4 Recettori tirosin-chinasici come target per la scoperta di farmaci	52
		4.8.4.1 La famiglia ErbB di recettori tirosin-chinasici	53
		4.8.4.2 Recettori del fattore di crescita endoteliale	53
		4.8.4.3 Recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica	53
		4.8.4.4 Recettori del fattore di crescita delle cellule staminali	53
		4.8.4.5 Chinasi del linfoma anaplastico	53
		4.8.4.6 Il recettore RET	53
		4.8.4.7 Recettore del fattore di crescita epatocitario o recettore c-MET	54
		4.9 Recettori intracellulari	54
		4.10 Regolazione dell'attività recettoriale	54
		4.11 Polimorfismo genetico e recettori	55
2 Struttura e funzioni delle proteine	17		
2.1 La struttura primaria delle proteine	17		
2.2 La struttura secondaria delle proteine	18		
2.2.1 L' α -elica	18		
2.2.2 Il foglietto β	18		
2.2.3 Il ripiegamento- β	19		
2.3 La struttura terziaria delle proteine	19		
2.3.1 Legami covalenti: ponte disolfuro	20		
2.3.2 Legami ionici o elettrostatici	20		
2.3.3 Ponti a idrogeno	20		
2.3.4 Forze di van der Waals ed interazioni idrofobiche	20		
2.3.5 Importanza relativa dei legami	22		
2.3.6 Il ruolo della planarità del legame peptidico	23		
2.4 La struttura quaternaria delle proteine	23		
2.5 Traduzione e modifiche post-traduzionali	24		
2.6 Proteomica	25		
2.7 Funzione delle proteine	26		
2.7.1 Proteine strutturali	26		
2.7.2 Proteine di trasporto	26		
2.7.3 Enzimi e recettori	26		
2.7.4 Proteine varie ed interazioni proteina-proteina	26		
3 Enzimi: struttura e funzione	29		
3.1 Gli enzimi come catalizzatori	29		
3.2 Come fanno gli enzimi a catalizzare le reazioni?	30		
3.3 Il sito attivo di un enzima	30		

5	Recettori e trasduzione del segnale	57
5.1	Vie di trasduzione del segnale per i recettori accoppiati a proteine G (GPCRs)	57
5.1.1	Interazione del complesso recettore-ligando con le protene G	57
5.1.2	Vie di trasduzione del segnale che coinvolgono la subunità α	58
5.2	Trasduzione del segnale che coinvolge le proteine G e l'adenilato ciclasi	59
5.2.1	Attivazione dell'adenilato ciclasi da parte della subunità α_s	59
5.2.2	Attivazione della proteina chinasi A	59
5.2.3	La proteina G_i	60
5.2.4	Aspetti generali della cascata di segnalazione che coinvolge l'AMP ciclico	61
5.2.5	Il ruolo del dimero $\beta\gamma$	62
5.2.6	Fosforilazione	62
5.3	Trasduzione del segnale che coinvolge le proteine G e la fosfolipasi C_β	63
5.3.1	Effetto della proteina G sulla fosfolipasi C_β	63
5.3.2	Azione del secondo messaggero: diacilglicerolo	63
5.3.3	Azione del secondo messaggero: inositolo trifosfato	63
5.3.4	Resintesi del fosfatidilinositolo difosfato	64
5.4	Il ruolo delle β -arrestine nella modulazione dell'attività dei recettori accoppiati a proteine G	64
5.5	Trasduzione del segnale che coinvolge i recettori chinasi	66
5.5.1	Attivazione di proteine ed enzimi di segnalazione	66
5.5.2	La via di trasduzione del segnale MAPK	66
5.5.3	Attivazione della guanilato ciclasi da parte dei recettori chinasi	68
5.5.4	La via di trasduzione del segnale JAK-STAT	68
5.5.5	La via di trasduzione del segnale PI3K/Akt/mTOR	68
5.6	La via di segnalazione hedgehog	70
6	Acidi nucleici: struttura e funzione	72
6.1	Struttura del DNA	72
6.1.1	La struttura primaria del DNA	72
6.1.2	La struttura secondaria del DNA	72
6.1.3	La struttura terziaria del DNA	74
6.1.4	Cromatine	76
6.1.5	Polimorfismo genetico e medicina personalizzata	76
6.2	Acido ribonucleico e sintesi proteica	77
6.2.1	Struttura del RNA	77
6.2.2	Trascrizione e traslazione	77
6.2.3	Piccolo RNA nucleare	80
6.2.4	Il ruolo regolatorio del RNA	80
6.3	Malattie genetiche	80
6.4	Biologia molecolare e ingegneria genetica	81
7.6	Selettività degli inibitori per gli isoenzimi	93
7.7	Usi medicinali degli inibitori enzimatici	94
7.7.1	Inibitori enzimatici usati contro i microrganismi	94
7.7.2	Inibitori enzimatici usati contro i virus	95
7.7.3	Inibitori enzimatici usati contro gli enzimi del proprio organismo	95
7.7.4	Modulatori enzimatici	96
7.8	Cinetica enzimatica	96
7.8.1	Diagrammi di Lineweaver-Burk	97
7.8.2	Confronto tra inibitori	98
Box 7.1	Una cura per l'avvelenamento da antigelo	88
Box 7.2	Inibizione irreversibile per il trattamento dell'obesità	89
Box 7.3	Substrati suicidi	93
Box 7.4	Progettazione di farmaci selettivi isoenzimatici	94
Box 7.5	Azione delle tossine sugli enzimi	96
Box 7.6	Inibitori delle chinasi	97
8	Recettori come bersagli farmacologici	101
8.1	Introduzione	101
8.2	La progettazione degli agonisti	101
8.2.1	Gruppi di legame	101
8.2.2	Posizione dei gruppi di legame	102
8.2.3	Dimensione e forma	103
8.2.4	Altre strategie di progettazione	104
8.2.5	Farmacodinamica e farmacocinetica	105
8.2.6	Esempi di agonisti	105
8.2.7	Modulatori allosterici	105
8.3	La progettazione degli antagonisti	105
8.3.1	Antagonisti che agiscono nel sito di legame	105
8.3.2	Antagonisti che agiscono al di fuori del sito di legame	108
8.4	Agonisti parziali	109
8.5	Agonisti inversi	110
8.6	Desensibilizzazione e sensibilizzazione	110
8.7	Tolleranza e dipendenza	112
8.8	Tipi e sottotipi di recettori	112
8.9	Affinità, efficacia e potenza	114
Box 8.1	Un agonista inaspettato	104
Box 8.2	Estradiolo e il recettore degli estrogeni	107
9	Acidi nucleici come bersagli farmacologici	118
9.1	Farmaci intercalanti che agiscono sul DNA	118
9.2	Veleni della topoisomerasi: non intercalanti	119
9.3	Agenti alchilanti e metallanti	121
9.3.1	Mostarde azotate	122
9.3.2	Nitrosuree	123
9.3.3	Busulfano	123
9.3.4	Cisplatino	123
9.3.5	Dacarbazina e procarbazina	124
9.3.6	Mitomicina C	124
9.4	Tagliatori di catena	125
9.5	Terminatori di catena	125
9.6	Controllo della trascrizione genica	126
9.7	Agenti che agiscono sull'RNA	129
9.7.1	Agenti che si legano ai ribosomi	129
9.7.2	Terapia antisenso	129
10	Vari bersagli farmacologici	132
10.1	Proteine di trasporto come bersagli farmacologici	132
10.2	Proteine strutturali come bersagli farmacologici	132

Parte B Farmacodinamica e farmacocinetica

7	Gli enzimi come bersaglio dei farmaci	87
7.1	Inibitori che agiscono sul sito attivo di un enzima	87
7.1.1	Inibitori reversibili	87
7.1.2	Inibitori irreversibili	88
7.2	Inibitori che agiscono sui siti di legame allosterici	90
7.3	Inibitori incompetitivi e non competitivi	90
7.4	Analoghi allo stato di transizione: inibitori della renina	90
7.5	Substrati suicidi	91

12.6	Determinazione della struttura molecolare	203	13.15.2	Agenti progettati da composti guida non selettivi	235
12.7	Erboristeria	205	13.4	Selettività	235
Box 12.1	Target scoperti di recente: le caspasi	184	13.5	Farmacocinetica	236
Box 12.2	Insidie nella scelta di bersagli specifici	186	Box 13.1	Convertire un substrato enzimatico in un inibitore mediante tattiche di estensione	223
Box 12.3	Test precoci per la potenziale tossicità	187	Box 13.2	Semplificazione	228
Box 12.4	Ottimizzazione selettiva delle attività collaterali (SOSA)	197	Box 13.3	Tattiche di rigidificazione nella progettazione di farmaci	231
Box 12.5	Ligandi naturali come composti lead	198	Box 13.4	Lo structure-based drug design del crizotinib	234
Box 12.6	Esempi di serendipità	199			
Box 12.7	L'uso della spettroscopia NMR per identificare il lead	201			
Box 12.8	Click chemistry <i>in situ</i>	202			
Box 12.9	Fragment-based design di uno scaffold utilizzando la cristallografia a raggi X	204			
13	Progettazione dei farmaci: ottimizzazione delle interazioni con il bersaglio	207	14	Progettazione di farmaci: ottimizzazione delle interazioni con il target	239
13.1	Le relazioni struttura-attività	207	14.1	Ottimizzazione delle proprietà idrofile/lipofile	239
13.1.1	Ruolo di legame degli alcoli e dei fenoli	207	14.1.1	Mascheramento dei gruppi funzionali polari per diminuire la polarità	239
13.1.2	Ruolo di legame degli anelli aromatici	209	14.1.2	Aggiunta o rimozione di gruppi funzionali polari per variare la polarità	240
13.1.3	Ruolo di legame degli alcheni	209	14.1.3	Variazione dei sostituti idrofobici per variare la polarità	240
13.1.4	Ruolo di legame di chetoni e aldeidi	209	14.1.4	Variazione dei sostituti <i>N</i> -alchilici per variare la pK_a	241
13.1.5	Ruolo di legame delle ammine	210	14.1.5	Altre variazioni strutturali che influenzano la pK_a	241
13.1.6	Ruolo di legame delle ammidi	211	14.1.6	Bioisosteri di gruppi polari coinvolti in interazioni di legame	241
13.1.7	Ruolo di legame dei sali d'ammonio quaternari	212	14.2	Rendere i farmaci più resistenti alla degradazione chimica o enzimatica	241
13.1.8	Ruolo di legame degli acidi carbossilici	212	14.2.1	Protezioni steriche	242
13.1.9	Ruolo di legame degli esteri	213	14.2.2	Effetti elettronici di bioisosteri e sostituenti	242
13.1.10	Ruolo di legame degli alogenuri alchilici e arilici	213	14.2.3	Modifiche steriche ed elettroniche	243
13.1.11	Ruolo di legame dei tioli e degli eteri	214	14.2.4	Bloccanti metabolici	243
13.1.12	Ruolo di legame dei fosfati, fosfonati e fosfinati	214	14.2.5	Rimozione o sostituzione di gruppi metabolici suscettibili	243
13.1.13	Ruolo di legame di altri gruppi funzionali	215	14.2.6	Spostamenti di gruppi	244
13.1.14	Ruolo di legame di gruppi alchilici e dello scheletro al carbonio	215	14.2.7	Variazione di anelli e dei loro sostituenti	244
13.1.15	Ruolo di legame degli eterocicli	215	14.3	Rendere i farmaci meno stabili al metabolismo	245
13.1.16	Isosteria	216	14.3.1	Introduzione di gruppi suscettibili al metabolismo	245
13.1.17	Procedure di saggio biologico	217	14.3.2	Farmaci autodistruttivi	245
13.1.18	SAR nell'ottimizzazione dei farmaci	218	14.4	Direzionamento dei farmaci	246
13.2	Identificazione di un farmacoforo	218	14.4.1	Direzionamento verso le cellule tumorali: farmaci "cerca e distruggi"	246
13.3	Ottimizzazione del farmaco: strategie nella progettazione di farmaci	219	14.4.2	Direzionamento verso infezioni gastrointestinali	247
13.3.1	Variazione dei sostituenti	219	14.4.3	Direzionamento verso regioni periferiche piuttosto che verso il sistema nervoso centrale	247
13.3.1.1	Sostituenti alchilici	219	14.4.4	Direzionamento attraverso ancoraggi di membrana	247
13.3.1.2	Sostituenti su anelli aromatici o eterociclici	220	14.4.5	Direzionare agenti antibatterici usando i siderofori	247
13.3.1.3	Variazione dei sostituenti per cambiare il valore di pK_a dei gruppi ionizzabili	221	14.5	Riduzione della tossicità	248
13.3.1.4	Effetti sinergici	222	14.6	Profarmaci	249
13.3.2	Estensione della struttura	222	14.6.1	Profarmaci per migliorare la permeabilità della membrana	249
13.3.3	Estensione/contrazione della catena	223	14.6.1.1	Esteri come profarmaci	249
13.3.4	Espansione/contrazione di un anello	223	14.6.1.2	Profarmaci <i>N</i> -metilati	250
13.3.5	Variazioni dell'anello	224	14.6.1.3	Approccio del cavallo di Troia per le proteine di trasporto	250
13.3.6	Fusione di anelli	225	14.6.2	Profarmaci per prolungare l'attività del farmaco	250
13.3.7	Isosteri e bioisosteri	226	14.6.3	Profarmaci che mascherano la tossicità e gli effetti collaterali dei farmaci	251
13.3.8	Semplificazione della struttura	227	14.6.4	Profarmaci per ridurre la solubilità in acqua	252
13.3.9	Rigidificazione strutturale	229	14.6.5	Profarmaci per migliorare la solubilità in acqua	253
13.3.10	Bloccanti conformazionali	231	14.6.6	Profarmaci usati nel direzionamento di farmaci	253
13.3.11	Rigidificazione attraverso legami intramolecolari	232	14.6.7	Profarmaci per aumentare la stabilità chimica	253
13.3.12	Structure-based drug design: tecniche di modellistica molecolare	232	14.6.8	Profarmaci attivati da fattori esterni (agenti dormienti)	253
13.3.13	Progettazione di farmaci mediante spettroscopia NMR	233			
13.3.14	Fortuna e fonti di ispirazione	233			
13.3.15	Progettazione di farmaci in grado di interagire con più di un bersaglio	234			
13.3.15.1	Agenti progettati a partire da farmaci noti	234			

14.7	Associazione di farmaci	254
14.7.1	Farmaci “sentinella”	254
14.7.2	Localizzazione dell'attività di un farmaco in una area specifica	255
14.7.3	Aumento dell'assorbimento	255
14.8	Composti endogeni come farmaci	255
14.8.1	Neurotrasmettitori	255
14.8.2	Ormoni naturali, peptidi e proteine come farmaci	256
14.9	Peptidi e peptidomimetici nella progettazione dei farmaci	257
14.9.1	Peptidomimetici	257
14.9.2	Farmaci peptidici	259
14.10	Oligonucleotidi come farmaci	259
Box 14.1	L'uso dei bioisosteri per aumentare l'assorbimento	242
Box 14.2	Accorciare la vita di un farmaco	246
Box 14.3	Identificazione e sostituzione di gruppi potenzialmente tossici	248
Box 14.4	Variazione degli esteri nei profarmaci	250
Box 14.5	Profarmaci progettati per mascherare la tossicità e gli effetti collaterali dei farmaci stessi	252
Box 14.6	Profarmaci per migliorare la solubilità in acqua	253

15 Portare il farmaco sul mercato 263

15.1	Trial preclinici e clinici	263
15.1.1	Test di tossicità	263
15.1.2	Studi sul metabolismo dei farmaci	264
15.1.3	Saggi farmacologici, di formulazione e di stabilità	265
15.1.4	Prove cliniche	266
15.1.4.1	Studi di fase I	266
15.1.4.2	Studi di fase II	267
15.1.4.3	Studi di fase III	267
15.1.4.4	Studi di fase IV	267
15.1.4.5	Problemi etici	268
15.2	Brevetti e norme regolatorie	269
15.2.1	Brevetti	269
15.2.2	Norme regolatorie	271
15.2.2.1	Il processo regolatorio	271
15.2.2.2	Farmaci in veloce approvazione e farmaci orfani	271
15.2.2.3	Buona pratica di laboratorio, di produzione e clinica	272
15.2.2.4	Analisi costi-benefici	272
15.3	Sviluppo chimico e di processo	273
15.3.1	Sviluppo chimico	273
15.3.2	Sviluppo di processo	274
15.3.3	Scelta del candidato farmaco	274
15.3.4	Prodotti naturali	276
Box 15.1	Studi sul metabolismo dei farmaci e progettazione di farmaci	265
Box 15.2	Sintesi dell'ebalozotam	274
Box 15.3	Sintesi di ICI D7114	275

■ **Caso Studio 2** La progettazione degli ACE inibitori 279

■ **Caso Studio 3** Artemisinina e farmaci antimalarici correlati 286

■ **Caso Studio 4** La progettazione dell'oxamnichina 292

■ **Caso Studio 5** Fosmidomicina quale agente antimalarico 298

Parte D I ferri del mestiere

16 Sintesi combinatoriale e parallela 305

16.1	Sintesi combinatoriale e parallela in ambito chimico-farmaceutico	305
16.2	Tecniche in fase solida	305
16.2.1	Il supporto solido	306
16.2.2	Lo spaziatore	306
16.2.3	Esempi di sintesi in fase solida	307
16.3	Pianificazione e progettazione di una libreria di composti	309
16.3.1	Scaffold “a ragno”	309
16.3.2	Progettazione di molecole “drug-like”	309
16.3.3	Sintesi di scaffold	310
16.3.4	Variazione dei sostituenti	310
16.3.5	Progettazione di librerie di composti per l'ottimizzazione di composti lead	310
16.3.6	Librerie progettate computazionalmente	310
16.4	Valutazione biologica	312
16.4.1	Screening ad alta efficienza	312
16.4.2	Screening “on bead o “off bead”	312
16.5	Sintesi parallela	313
16.5.1	Estrazione in fase solida	313
16.5.2	Uso di resine nella sintesi organica in soluzione (SPOS)	314
16.5.3	Reagenti ancorati al supporto solido: strategia “cattura e rilascio”	315
16.5.4	Tecnologia delle microonde	315
16.5.5	Microfluidica nella sintesi parallela	316
16.6	Sintesi combinatoriale	318
16.6.1	Il metodo “mix and split” nella sintesi combinatoriale	318
16.6.2	Determinazione della struttura del/dei composti attivi	319
16.6.2.1	Marcatore	319
16.6.2.2	Fotolitografia	320
16.6.3	Sintesi combinatoriale dinamica	322
Box 16.1	Esempi di molecole scaffold	311
Box 16.2	Sintesi combinatoriale dinamica di dimeri della vancomicina	322
17 Progettazione <i>in silico</i> dei farmaci		326
17.1	Meccanica molecolare e quanto-meccanica	326
17.1.1	Meccanica molecolare	326
17.1.2	Meccanica quantistica	326
17.1.3	Scelta del metodo	327
17.2	Disegno delle formule di struttura	327
17.3	Strutture tridimensionali	327
17.4	Minimizzazione dell'energia	327
17.5	Visualizzazione di molecole tridimensionali	328
17.6	Dimensioni molecolari	329
17.7	Proprietà molecolari	329
17.7.1	Cariche parziali	329
17.7.2	Potenziati elettrostatici molecolari (MEPs)	330
17.7.3	Orbitali molecolari	331
17.7.4	Transizioni spettroscopiche	331
17.7.5	Uso di griglie tridimensionali per calcolare le proprietà molecolari	333
17.8	Analisi conformazionale	334
17.8.1	Minimi di energia locali e minimo globale	334
17.8.2	Dinamica molecolare	334
17.8.3	Rotazione graduale (“step-wise”) dei legami	336

18.2.2	Effetti elettronici	371
18.2.3	Fattori sterici	373
18.2.3.1	Fattore sterico di Taft (E_s)	373
18.2.3.2	Rifrattività molare	374
18.2.3.3	Parametri sterici di Verloop	374
18.2.4	Altri parametri fisico-chimici	374
18.3	Equazione di Hansch	374
18.4	Il grafico di Craig	375
18.5	Lo schema di Topliss	376
18.6	Bioisosteri	378
18.7	L'approccio di Free-Wilson	378
18.8	Progettazione di uno studio QSAR	379
18.9	Caso Studio: attività antiallergica di una serie di piranename	379
18.10	3D QSAR	382
18.10.1	Definizione dei campi sterici ed elettrostatici	382
18.10.2	Relazione tra forma e distribuzione elettronica con l'attività biologica	383
18.10.3	Vantaggi del CoMFA rispetto ai metodi QSAR tradizionali	384
18.10.4	Potenziati problemi del CoMFA	384
18.10.5	Altri metodi 3D QSAR	384
18.10.6	Caso Studio: inibitori della polimerizzazione della tubulina	385
Box 18.1	Modifica del LogP per eliminare gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale	370
Box 18.2	Attività insetticida dei dietil fenil fosfati	373
Box 18.3	Equazione di Hansch per una serie di composti antimalarici	375

Parte E Argomenti specifici di chimica farmaceutica

19	Agenti antibatterici	395
19.1	Storia degli agenti antibatterici	395
19.2	La cellula batterica	396
19.3	Meccanismi d'azione degli agenti antibatterici	397
19.4	Agenti antibatterici attivi sul metabolismo cellulare (antimetaboliti)	397
19.4.1	Sulfamidici	397
19.4.1.1	Cenni storici sui sulfamidici	397
19.4.1.2	Correlazioni struttura-attività	398
19.4.1.3	Analoghi della sulfanilamide	398
19.4.1.4	Applicazioni dei sulfamidici	398
19.4.1.5	Meccanismo d'azione	399
19.4.2	Esempi di altri antimetaboliti	401
19.4.2.1	Trimetoprim	401
19.4.2.2	Sulfoni	402
19.5	Agenti antibatterici che inibiscono la sintesi della parete cellulare	402
19.5.1	Penicilline	402
19.5.1.1	Cenni storici sulle penicilline	402
19.5.1.2	Struttura della benzilpenicillina e della fenossimetilpenicillina	403
19.5.1.3	Proprietà della benzilpenicillina	403
19.5.1.4	Meccanismo d'azione delle penicilline	403
19.5.1.5	Resistenza alle penicilline	406

[illegible]

21.6.1	Inibizione della farnesiltransferasi e della proteina Ras	561	22.7.1	Introduzione	611
21.6.1.1	Inibizione della farnesiltransferasi	561	22.7.2	Inibitori della fosfoinositide 3-chinasi	612
21.6.1.2	Inibizione di KRAS	563	22.7.3	Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton	614
21.6.2	Inibitori delle proteine chinasi	564	22.8	Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	618
21.6.3	Antagonisti del recettore della via di segnalazione hedgehog	564	22.9	Inibitori delle chinasi RET e KIF5B-RET	622
21.7	Inibitori enzimatici di vario tipo	567	22.10	Inibitori della Janus chinasi	622
21.7.1	Inibitori delle metalloproteasi di matrice	567	22.11	Inibitori della chinasi del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR)	623
21.7.2	Inibitori del proteasoma	568	22.12	Inibitori della chinasi del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR)	625
21.7.3	Inibitori dell'istone deacetilasi	569	22.13	Inibitori della chinasi del recettore tirosin-chinasico della tropomiosina neurotrofica (NTRK o TRK) e di ROS1	627
21.7.4	Inibitori della poli(ADP-ribosio) polimerasi	571	22.14	Inibitori della tirosin-chinasi FMS-like 3 (FLT3)	628
21.7.5	Inibitori dell'isocitrato deidrogenasi	578	22.15	Inibitori della chinasi del recettore del fattore stimolante le colonie	630
21.7.6	Inibitori di Enhancer of Zeste homologue 2	578	22.16	Inibitori della chinasi del recettore del fattore di crescita epatocitario (HGFR o c-MET)	631
21.7.7	Altri bersagli enzimatici	581	22.17	Inibitori multi-recettoriali di tirosin-chinasi	634
21.8	Agenti che influenzano le proteine pro-sopravvivenza e pro-apoptotiche	581	22.18	Inibizione di chinasi tramite interazioni proteina-proteina	636
21.9	Agenti che influenzano le proteine del trasporto nucleare	584	22.19	Degradazione di chinasi indotta da interazioni di legame proteina-proteina	636
21.10	Agenti anticancro vari	586	22.20	Riepilogo	637
21.10.1	Agenti sintetici	586	Box 22.1	Sintesi generale di gefitinib ed analoghi correlati	596
21.10.2	Composti di origine naturale	586	Box 22.2	Aspetti clinici degli inibitori della chinasi del recettore dell'EGF	599
21.10.3	Modulazione delle interazioni tra fattori di trascrizione e coattivatori	587	Box 22.3	Sintesi generale di imatinib e suoi analoghi	601
21.10.4	PROTAC	589	Box 22.4	Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi Bcr-Abl, c-KIT e PDGFR	605
21.11	Terapia fotodinamica	589	Box 22.5	Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti	607
21.12	Terapia con radionuclidi	590	Box 22.6	Aspetti clinici degli inibitori di chinasi che agiscono sulla via di trasduzione del segnale di MAPK	611
21.13	Il ruolo dei farmaci biologici nella terapia anticancro	591	Box 22.7	Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi che hanno come bersaglio la via PI3K-PIP ₃	617
Box 21.1	Aspetti clinici degli agenti intercalanti	537	Box 22.8	Aspetti clinici degli inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	621
Box 21.2	Aspetti clinici degli agenti non intercalanti che inibiscono l'azione degli enzimi topoisomerasi sul DNA	538	Box 22.9	Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi che agiscono su RET e KIF5B-RET	623
Box 21.3	Aspetti clinici degli agenti alchilanti e metallanti	541	Box 22.10	Aspetti clinici degli inibitori della chinasi Janus	623
Box 21.4	Aspetti clinici degli antimetaboliti	549	Box 22.11	Aspetti clinici degli inibitori del fattore di crescita dei fibroblasti	626
Box 21.5	Aspetti clinici delle terapie ormonali	557	Box 22.12	Aspetti clinici degli inibitori della chinasi del recettore neurotrofico della tropomiosina (NTRK o TRK) e ROS1	628
Box 21.6	Aspetti clinici dei farmaci che agiscono sulle proteine strutturali	560	Box 22.13	Aspetti clinici di vari inibitori di chinasi	630
Box 21.7	Effetti clinici degli inibitori di smoothened nella via di segnalazione hedgehog	566	Box 22.14	Progettazione di sorafenib	634
Box 21.8	Aspetti clinici degli inibitori di PARP-1	580	Box 22.15	Aspetti clinici degli inibitori di chinasi multi-target e degli inibitori delle interazioni proteina-proteina	636
Box 21.9	Effetti clinici degli inibitori dell'isocitrato deidrogenasi	581			
Box 21.10	Effetti clinici di tazemetostat	582			
Box 21.11	Aspetti clinici degli inibitori dell'esportina 1	587			
22	Agenti anticancro inibitori di protein-chinasi	593	23	Anticorpi e altri farmaci biologici	640
22.1	Introduzione	593	23.1	Il sistema immunitario	640
22.1.1	Il sito attivo delle protein-chinasi	593	23.1.1	Introduzione	640
22.1.2	Classificazione degli inibitori delle protein-chinasi	594	23.1.2	Fagociti	640
22.1.3	Selettività e resistenza	595	23.1.3	Cellule B, plasmacellule e produzione di anticorpi	640
22.2	Inibitori della chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR)	595	23.1.4	Linfociti T	640
22.3	Inibitori delle tirosin-chinasi di Abelson, c-KIT, PDGFR e SRC	600	23.1.5	Sistema del complemento	641
22.4	Inibitori delle chinasi c-KIT e PDGFR	604			
22.5	Inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti	605			
22.6	Inibitori chinasici della via di trasduzione del segnale MAPK	608			
22.6.1	Inibitori di BRAF	608			
22.6.2	Inibitori di MEK	609			
22.7	Inibitori chinasici della via di trasduzione del segnale PI3K-PIP ₃	611			

24.13.2.1 Agenti nervini	689	Box 25.3 Sintesi di arilossipropanolamine	708
24.13.2.2 Farmaci	689	Box 25.4 Aspetti clinici dei β -bloccanti	709
24.13.2.3 Insetticidi	690		
24.14 Pralidoxima: un antidoto per organofosfati	690	26 Gli analgesici oppioidi	717
24.15 Anticolinesterasici come "smart drugs"	691	26.1 Storia dell'oppio	717
24.15.1 Inibitori dell'acetilcolinesterasi	691	26.2 Il principio attivo: la morfina	717
24.15.2 Agenti ad azione duale che agiscono sull'enzima acetilcolinesterasi	692	26.2.1 Isolamento della morfina	717
24.15.3 Agenti multi-target che agiscono sull'enzima acetilcolinesterasi e sul recettore muscarinico M_2	693	26.2.2 Struttura e proprietà	717
Box 24.1 Applicazioni cliniche per antagonisti muscarinici	679	26.3 Relazioni struttura-attività	718
Box 24.2 Antagonisti muscarinici per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)	679	26.4 Il bersaglio molecolare della morfina: i recettori oppioidi	720
Box 24.3 I muschi giocano d'astuzia	692	26.5 Morfina: farmacodinamica e farmacocinetica	720
25 Farmaci che agiscono sul sistema nervoso adrenergico	696	26.6 Analoghi della morfina	722
25.1 Il sistema nervoso adrenergico	696	26.6.1 Variazione dei sostituenti	722
25.1.1 Sistema nervoso periferico	696	26.6.2 Estensione del farmaco	722
25.1.2 Sistema nervoso centrale	696	26.6.3 Semplificazione o dissezione del farmaco	724
25.2 Recettori adrenergici	696	26.6.3.1 Rimozione dell'anello E	724
25.2.1 Tipi di recettori adrenergici	696	26.6.3.2 Rimozione dell'anello D	724
25.2.2 Distribuzione dei recettori	697	26.6.3.3 Rimozione degli anelli C e D	724
25.3 Agonisti endogeni per i recettori adrenergici	697	26.6.3.4 Rimozione degli anelli B, C, e D	725
25.4 Biosintesi delle catecolamine	697	26.6.3.5 Rimozione degli anelli B, C, D, ed E	726
25.5 Metabolismo delle catecolamine	697	26.6.4 Irrigidimento	727
25.6 Neurotrasmissione	698	26.7 Agonisti ed antagonisti	730
25.6.1 Il processo di neurotrasmissione	698	26.8 Peptidi oppioidi e oppioidi endogeni	731
25.6.2 Co-trasmettitori	699	26.8.1 Peptidi oppioidi endogeni	731
25.6.3 Recettori presinaptici e controllo	699	26.8.2 Analoghi delle encefaline e degli oppioidi δ -selettivi	732
25.7 Obiettivi farmacologici	700	26.8.3 Teorie di legame per le encefaline	734
25.8 Il sito di legame adrenergico	700	26.8.4 Inibitori delle peptidasi	734
25.9 Relazioni struttura-attività (SARs)	701	26.8.5 Morfina endogena	735
25.9.1 Importanti gruppi di legame sulle catecolamine	701	26.9 Il futuro	735
25.9.2 Selettività per gli adrenorecettori α - versus β	702	26.9.1 Il concetto di messaggio-indirizzo	735
25.10 Agonisti adrenergici	702	26.9.2 Dimeri del recettore	735
25.10.1 Agonisti adrenergici generali	702	26.9.3 Agonisti oppioidi selettivi verso oppioidi multi-bersaglio (multi-targeting)	736
25.10.2 α_1 -, α_2 -, β_1 - e β_3 -agonisti	703	26.9.4 Oppioidi ad azione periferica	736
25.10.3 β_2 -agonisti e trattamento dell'asma	704	26.9.5 Agonisti funzionalmente selettivi (biased agonists)	736
25.11 Antagonisti dei recettori adrenergici	706	26.10 Caso Studio: progettazione della nalfurafina	737
25.11.1 α/β -bloccanti generali	706	Box 26.1 Aspetti clinici della morfina	718
25.11.2 α -bloccanti	706	Box 26.2 Sintesi di analoghi della morfina <i>N</i> -alchilati	723
25.11.3 β -bloccanti come farmaci cardiovascolari	707	Box 26.3 Gli oppioidi come agenti antidiarroici	727
25.11.3.1 β -bloccanti di prima generazione	707	Box 26.4 Sintesi degli orvinoli	729
25.11.3.2 Relazioni struttura-attività delle arilossipropanolamine	708	Box 26.5 Un confronto tra gli oppioidi e i loro effetti sui recettori degli oppioidi	732
25.11.3.3 β_1 -bloccanti selettivi (β_1 -bloccanti di seconda generazione)	710	Box 26.6 Progettazione del naltrindolo	733
25.11.3.4 Betabloccanti a breve durata d'azione	710		
25.12 Altri farmaci che influenzano la trasmissione adrenergica	712	27 Farmaci anti-ulcera	740
25.12.1 Farmaci che influenzano la biosintesi degli adrenergici	712	27.1 Ulcere peptiche	740
25.12.2 Farmaci che inibiscono l'assorbimento di noradrenalina nelle vescicole di accumulo	712	27.1.1 Definizione	740
25.12.3 Rilascio di noradrenalina dalle vescicole di accumulo	712	27.1.2 Cause	740
25.12.4 Inibitori della ricaptazione della noradrenalina nei neuroni presinaptici	713	27.1.3 Trattamento	740
25.12.5 Inibizione degli enzimi metabolici	714	27.1.4 Rilascio dell'acido gastrico	740
Box 25.1 Aspetti clinici degli agenti adrenergici	698	27.2 Antagonisti dei recettori H_2	741
Box 25.2 Sintesi del salbutamolo	705	27.2.1 Istamina e recettori dell'istamina	742
		27.2.2 Cercando un lead compound	742
		27.2.2.1 Istamina	742
		27.2.2.2 N^a -Guanilistamina	743
		27.2.3 Sviluppo del lead: una teoria del legame per chelazione	745
		27.2.4 Da agonista parziale ad antagonista: lo sviluppo della burimamide	746
		27.2.5 Sviluppo della metiamide	747

27.2.6	Sviluppo della cimetidina	749	28.6	Calcio antagonisti	780
27.2.7	Cimetidina	750	28.6.1	Introduzione	780
27.2.7.1	Attività biologica	750	28.6.2	Diidropiridine	780
27.2.7.2	Struttura e attività	751	28.6.3	Fenilalchilamine	782
27.2.7.3	Metabolismo	752	28.6.4	Benzotiazepine	782
27.2.8	Ulteriori studi degli analoghi della cimetidina	752	28.7	Inibitori dei canali ionici “funny”	783
27.2.8.1	Isomeri conformazionali	752	28.8	Agenti ipolipemizzanti	784
27.2.8.2	Desolvatazione	753	28.8.1	Statine	784
27.2.8.3	Sviluppo del gruppo 1,2-diamminonitroetilenico come gruppo di legame	753	28.8.2	Fibrati	784
27.2.9	Ulteriori antagonisti H ₂	755	28.8.3	Agonisti PPAR duali o pan	786
27.2.9.1	Ranitidina	755	28.8.4	Farmaci antisenso	786
27.2.9.2	Famotidina e nizatidina	756	28.8.5	Inibitori delle proteine di trasferimento	786
27.2.9.3	Antagonisti H ₂ con attività prolungata	756	28.8.6	Anticorpi ipolipemizzanti	786
27.2.10	Confronto tra antagonisti H ₁ e H ₂	757	28.8.7	Inibitori dell'ATP citrato liasi	787
27.2.11	Recettori H ₂ e antagonisti H ₂	757	28.9	Farmaci antitrombotici	788
27.3	Inibitori della pompa protonica (PPIs)	758	28.9.1	Anticoagulanti	788
27.3.1	Cellule parietali e la pompa protonica	758	28.9.1.1	Introduzione	788
27.3.2	PPIs	758	28.9.1.2	Inibitori diretti della trombina	789
27.3.3	Meccanismo di inibizione	759	28.9.1.3	Inibitori del fattore Xa	790
27.3.4	Metabolismo dei PPIs	760	28.9.2	Antiaggreganti piastrinici	790
27.3.5	Sviluppo dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo	760	28.9.2.1	Introduzione	790
27.3.5	Altri PPIs	762	28.9.2.2	Antagonisti del PAR-1	791
27.4	<i>Helicobacter pylori</i> e l'uso di agenti antibatterici	763	28.9.2.3	Antagonisti del P2Y ₁₂	792
27.4.1	Scoperta dell' <i>Helicobacter pylori</i>	763	28.9.2.4	Antagonisti del GpIIb/IIIa	792
27.4.2	Trattamento	764	28.9.3	Farmaci fibrinolitici	793
27.5	Medicina tradizionale e rimedi erboristici	764	Box 28.1	Sintesi delle diidropiridine	780
Box 27.1	Sintesi della cimetidina	751	■ Caso Studio 7	Farmaci antinfiammatori steroidei	796
Box 27.2	Sintesi dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo	763	■ Caso Studio 8	L'attuale ricerca sui farmaci antidepressivi	806
28	Farmaci cardiovascolari	767	■ Caso Studio 9	Progettazione e sviluppo dell'aliskiren	811
28.1	Introduzione	767	■ Caso Studio 10	Inibitori del fattore Xa	817
28.2	L'apparato cardiovascolare	767	■ Caso Studio 11	Inibitori reversibili della proteasi NS3-4A dell'HCV	824
28.3	Antipertensivi che agiscono sull'attività del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)	769	Appendice 1	Amminoacidi essenziali	829
28.3.1	Introduzione	769	Appendice 2	Codice genetico standard	830
28.3.2	Inibitori della renina	769	Appendice 3	Dati statistici per l'analisi QSAR	831
28.3.3	ACE inibitori	770	Appendice 4	L'azione dei nervi	834
28.3.4	Antagonisti del recettore dell'angiotensina	771	Appendice 5	I microrganismi	838
28.3.5	Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi	773	Appendice 6	Farmaci e loro nomi commerciali	840
28.3.6	Agenti duali	773	Appendice 7	Nome commerciale (nome del farmaco)	850
28.4	Antagonisti del recettore delle endoteline quali agenti antipertensivi	774	Appendice 8	Potenziali donatori di legame a idrogeno (HBD) e accettori di legami a idrogeno (HBA) nei comuni gruppi funzionali	863
28.4.1	Endoteline e recettori dell'endotelina	774	Glossario		865
28.4.2	Antagonisti delle endoteline	774	Ulteriori letture consigliate		885
28.4.3	Agenti duali	775	Indice analitico		887
28.5	Vasodilatatori	775			
28.5.1	Modulatori della guanilato-ciclasa solubile	776			
28.5.2	Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5	777			
28.5.3	Inibitori della neprilisina	778			
28.5.4	Analoghi della prostaciclina	778			
28.5.5	Altri vasodilatatori	779			

Elenco dei Box

Approfondimenti di carattere generale

3.1	Il controllo esterno degli enzimi da parte dell'ossido nitrico	37
7.1	Una cura per l'avvelenamento da antigelo	88
7.2	Inibizione irreversibile per il trattamento dell'obesità	89
7.3	Substrati suicidi	93
7.4	Progettazione di farmaci selettivi isoenzimatici	94
7.5	Azione delle tossine sugli enzimi	96
7.6	Inibitori delle chinasi	97
8.1	Un agonista inaspettato	104
8.2	Estradiolo e il recettore degli estrogeni	107
10.1	Farmaci antidepressivi che agiscono sulle proteine di trasporto	133
10.2	Bersagliare le interazioni fattore di trascrizione-coattivatore	137
10.3	Ciclodestrine come spazzini di farmaci	147
11.1	Metabolismo di un agente antivirale	160
12.1	Target scoperti di recente: le caspasi	184
12.2	Insidie nella scelta di bersagli specifici	186
12.3	Test precoci per la potenziale tossicità	187
12.4	Ottimizzazione selettiva delle attività collaterali (SOSA)	197
12.5	Ligandi naturali come composti lead	198
12.6	Esempi di serendipità	199
12.7	L'uso della spettroscopia NMR per identificare il lead	201
12.8	Click chemistry <i>in situ</i>	202
12.9	Fragment-based design di uno scaffold utilizzando la cristallografia a raggi X	204
13.1	Convertire un substrato enzimatico in un inibitore mediante tattiche di estensione	223
13.2	Semplificazione	228
13.3	Tattiche di rigidificazione nella progettazione di farmaci	231
13.4.	Lo structure-based drug design del crizotinib	234
14.1	L'uso dei bioisosteri per aumentare l'assorbimento	242
14.2	Accorciare la vita di un farmaco	246
14.3	Identificazione e sostituzione di gruppi potenzialmente tossici	248
14.4	Variatione degli esterî nei profarmaci	250
14.5	Profarmaci progettati per mascherare la tossicità e gli effetti collaterali dei farmaci stessi	252
14.6	Profarmaci per migliorare la solubilità in acqua	253
15.1	Studi sul metabolismo dei farmaci e progettazione di farmaci	265
16.1	Esempi di molecole scaffold	311
17.1	Minimizzazione dell'energia dell'apomorfina	328
17.2	Studio di orbitali HOMO e LUMO	332
17.3	Ricerca delle conformazioni di una struttura ciclica tramite dinamica molecolare	335
17.4	Identificazione della conformazione bioattiva	341
18.1	Modifica del LogP per eliminare gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale	370
18.2	Attività insetticida dei dietil fenil fosfati	373
18.3	Equazione di Hansch per una serie di composti antimalarici	375
19.1	Analoghi sulfonammidici a ridotta tossicità	399
19.2	Trattamento delle infezioni intestinali	400
19.5	Isossazolil penicilline	412
19.7	Profarmaci dell'ampicillina	414
19.22	Nitroimidazoli come trattamento della malattia del sonno	451
19.24	Composti organoarsenicali come farmaci antiparassitari	458
20.9	La pandemia COVID-19	519
20.10	La proteasi 3C-like del SARS-CoV-2 come bersaglio per nuovi agenti antivirali	521
22.14	Progettazione di sorafenib	634
23.2	Gemtuzumab ozogamicina: un coniugato anticorpo-farmaco	660
24.3	I muschi giocano d'astuzia	692
26.3	Gli oppioidi come agenti antidiarroici	727
26.5	Un confronto tra gli oppioidi e i loro effetti sui recettori degli oppioidi	732
26.6	Progettazione del naltrindolo	733
Sintesi		
15.2	Sintesi dell'eбалzotan	274
15.3	Sintesi di ICI D7114	275
16.2	Sintesi combinatoriale dinamica di dimeri della vancomicina	322
19.9	Sintesi delle cefalosporine 3-metilate	418
19.15	Sintesi della plazomicina	436
19.16	Sintesi di minociclina e amadaciclina	441
19.17	Sintesi di eravaciclina	442
19.20	Sintesi della ciprofloxacina	448
20.5	Utilizzo del centro chirale per controllare la configurazione assoluta del secondo centro chirale	490
22.1	Sintesi generale di gefitinib ed analoghi correlati	596
22.3	Sintesi generale di imatinib e suoi analoghi	601
25.2	Sintesi del salbutamolo	705
25.3	Sintesi di arilossiopropanolamine	708
26.2	Sintesi di analoghi della morfina N-alchilati	723
26.4	Sintesi degli orvinoli	729
27.1	Sintesi della cimetidina	751
27.2	Sintesi dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo	763
28.1	Sintesi delle diidroniridine	781

CS2.1 Sintesi di captopril ed enalaprilat	284	21.6 Aspetti clinici dei farmaci che agiscono sulle proteine strutturali	560
CS4.1 Sintesi dell'oxamnichina	296	21.7 Effetti clinici degli inibitori di smoothened nella via di segnalazione hedgehog	566
Correlazioni cliniche			
19.3 Proprietà cliniche della benzilpenicillina e della fenossimetilpenicillina	404	21.8 Aspetti clinici degli inibitori di PARP-1	580
19.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	407	21.9 Effetti clinici degli inibitori dell'isocitrato deidrogenasi	581
19.6 Aspetti clinici delle penicilline β -lattamasi resistenti	412	21.10 Effetti clinici di tazemetostat	582
19.8 Aspetti clinici delle penicilline ad ampio spettro	415	21.11 Aspetti clinici degli inibitori dell'esportina 1	587
19.10 Aspetti clinici delle cefalosporine	422	22.2 Aspetti clinici degli inibitori della chinasi del recettore dell'EGF	599
19.11 Aspetti clinici di vari antibiotici β -lattamici	424	22.4 Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi Bcr-Abl, c-KIT e PDGFR	605
19.12 Aspetti clinici di cicloserina, bacitracina e vancomicina	432	22.5 Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti	607
19.13 Aspetti clinici dei farmaci che agiscono sulla membrana cellulare	433	22.6 Aspetti clinici degli inibitori di chinasi che agiscono sulla via di trasduzione del segnale di MAPK	611
19.14 Aspetti clinici degli amminoglicosidi	435	22.7 Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi che hanno come bersaglio la via PI3K-PIP ₃	617
19.18 Aspetti clinici delle tetracicline e del cloramfenicolo	443	22.8 Aspetti clinici degli inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	621
19.19 Aspetti clinici di macrolidi, lincosammidi, streptogramine, ossazolidinoni e pleuromutiline	447	22.9 Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi che agiscono su RET e KIF5B-RET	623
19.21 Aspetti clinici di chinoloni e fluorochinoloni	450	22.10 Aspetti clinici degli inibitori della chinasi Janus	623
19.23 Aspetti clinici delle rifamicine e di vari agenti	453	22.11 Aspetti clinici degli inibitori del fattore di crescita dei fibroblasti	626
20.1 Aspetti clinici degli inibitori di DNA polimerasi o dei complessi di DNA terminasi	468	22.12 Aspetti clinici degli inibitori della chinasi del recettore neurotrofico della tropomiosina (NTRK o TRK) e ROS1	628
20.2 Aspetti clinici dei farmaci antivirali utilizzati contro HIV	472	22.13 Aspetti clinici di vari inibitori di chinasi	630
20.3 Aspetti clinici degli inibitori della trascrittasi inversa	476	22.15 Aspetti clinici degli inibitori di chinasi multi-target e degli inibitori delle interazioni proteina-proteina	636
20.4 Aspetti clinici degli inibitori della proteasi	477	23.1 Esempi di anticorpi in uso clinico	643
20.6 Aspetti clinici degli inibitori di integrasi	492	24.1 Applicazioni cliniche per antagonisti muscarinici	679
20.7 Aspetti clinici degli inibitori dell'ingresso cellulare	496	24.2 Antagonisti muscarinici per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)	679
20.8 Aspetti clinici degli agenti antivirali utilizzati per il trattamento dell'epatite C	517	25.1 Aspetti clinici degli agenti adrenergici	698
21.1 Aspetti clinici degli agenti intercalanti	537	25.4 Aspetti clinici dei β -bloccanti	709
21.2 Aspetti clinici degli agenti non intercalanti che inibiscono l'azione degli enzimi topoisomerasi sul DNA	538	26.1 Aspetti clinici della morfina	718
21.3 Aspetti clinici degli agenti alchilanti e metallanti	541	CS3.1 Proprietà cliniche dell'artemisinina e dei suoi analoghi	290
21.4 Aspetti clinici degli antimetaboliti	549	CS7.1 Aspetti clinici dei glucocorticoidi	804
21.5 Aspetti clinici delle terapie ormonali	557		