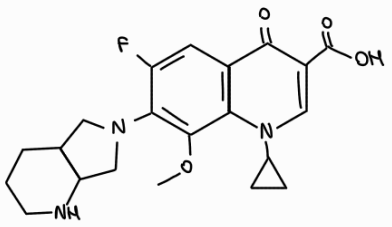
Antibatterici

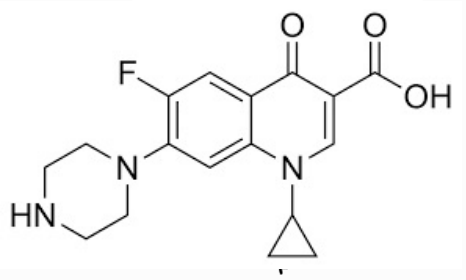
---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Riportare la struttura di almeno un chinolone scelti tra quelli per cui non è richiesta la sintesi nel programma.

MOXIFLOXACINA

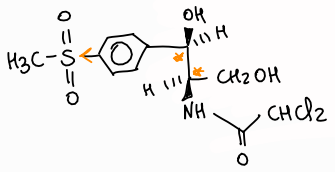


CIPROFLOXACINA ⟶ NON SERVE



2: Descrivere il meccanismo di azione e la struttura di almeno un derivato cloramfenicolico scelti tra quelli visti nelle lezioni

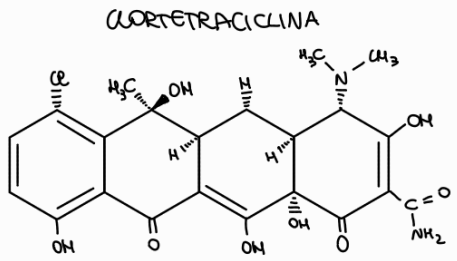
TIAMFENICOLO



Il Tiamfenicolo, derivato cloramfenicolico, è una molecola di origine naturale oggi ottenuta per sintesi. la loro attività antibatterica consiste nell'inibire la sintesi proteica legandosi alla subunità 50 S dei ribosomi affinché lo scorrimento Dell' mRNA venga inibito. Nello specifico sembra che la molecola sia in grado di inibire l'enzima ribonucleico peptidil transferasi, responsabile dello spostamento e allungamento della catena peptidica. A livello strutturale possiamo affermare che l'attività antibatterica sia dovuta alla presenza di un gruppo elettrone attrattore e del gruppo di cloro acetile. La molecola presenta due centri stereo genici che per garantire l'attività della molecola devono essere necessariamente R R. L'isomero D treo dunque possiede una conformazione che compie interazioni con il target ottimali.

3: Riportare la struttura di una tetraciclina antibatterica.

CLORTETRACICLINA



4: Indicare il meccanismo delle tetracicline e il motivo della loro selettività.

Le tetracicline inibiscono la sintesi proteica batterica legandosi reversibilmente alla subunità ribosomiale 30S, impedendo il legame dell'amminoacil-tRNA al sito A del ribosoma e bloccando quindi l'allungamento della catena peptidica.

1)

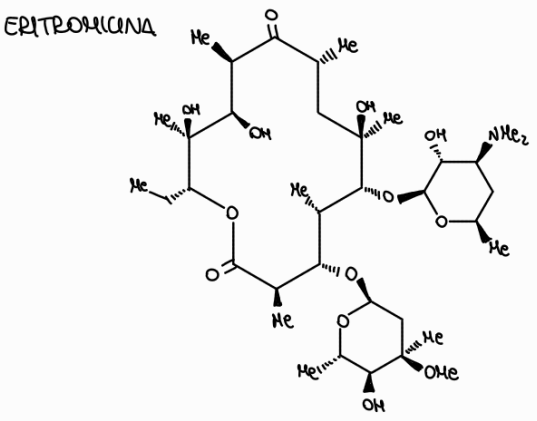
La selettività è dovuta sia alla maggiore affinità per il ribosoma batterico 70S, in particolare per la subunità 30S, sia alle caratteristiche di trasporto nella cellula batterica. Le tetracicline possiedono infatti una ammina terziaria dimetilamminica in C4 che può protonarsi: la forma cationica favorisce l'interazione con le superfici cariche negativamente dei batteri e facilita il passaggio attraverso le porine dei Gram-negativi, determinando accumulo preferenziale del farmaco nella cellula batterica più che in quella eucariota. Per questo le tetracicline mostrano tossicità selettiva verso i batteri.

2)

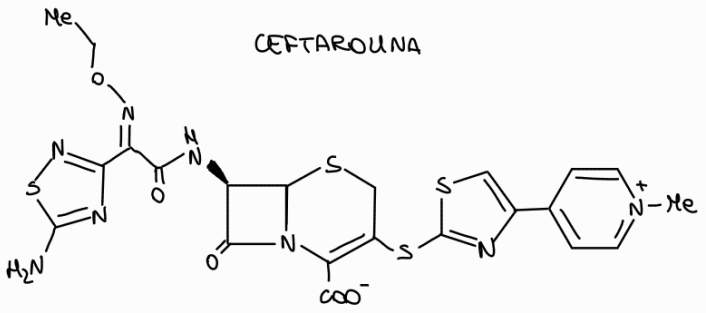
Per l'ingresso in cellule eucariote necessiterebbe di specifici trasportatori di membrana → la membrana plasmatica è poco permeabile da molecole cariche

LA PROTONAZIONE DELL'AMMINA PERMETTE ANCHE INTERAZIONI SPECIFICHE CON CATIONI BI/ TRIVALENTI TIPICI DEI RIBOSOMI 30S BATTERICI

5: Riportare la struttura di un macrolide antibatterico.



6: Riportare la struttura di una cefalosporina di quinta generazione.

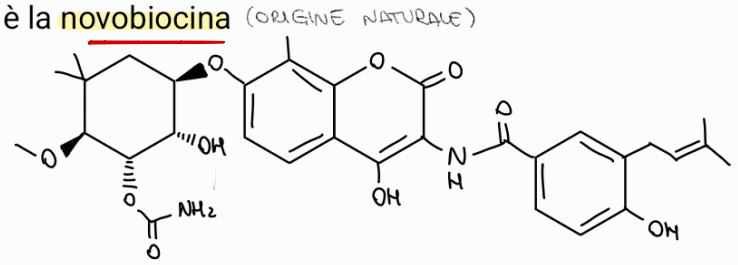


7: Indicare in una cellula batterica i punti di attacco dei farmaci antibatterici usati in terapia.

I farmaci antibatterici sviluppati nel corso degli anni hanno cercato di individuare i migliori target farmacologici sulla cellula batterica che potessero uccidere o inibire la crescita del batterio, sfruttando la selettività tra l'uomo e i batteri, cioè attaccando quelle vie biologiche proprie di questi microorganismi, ma non dell'uomo. I punti di attacco dei farmaci antibatterici sono: la sintesi del tetraidrofolato, la sintesi degli acidi nucleici batterici (attacco alla DNA girasi e RNA polimerasi), la parete batterica (tramite inibitori della biosintesi della parete e ligandi della parete), la membrana cellulare, la sintesi delle proteine (attacco alle subunità 50S e 30S).

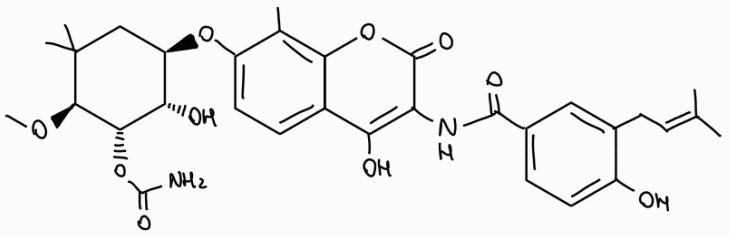
8: Riportare la struttura di un farmaco che si lega alla subunità B delle topoisomerasi batteriche

La subunità B delle topoisomerasi è quella che lega l'ATP. Sono pochi i farmaci che legano questa subunità ma un esempio è la novobiocina



9: Indicare la struttura della novobiocina o della clorobiocina ed il relativo meccanismo di azione.

La novobiocina agisce legandosi alla subunità B della topoisomerasi, ovvero quella che lega l'ATP.



ASSOCIATI A SINTESI NUCLEOTIDI

10: Elencare i nomi di almeno due farmaci a meccanismo inibitorio la sintesi dei precursori del DNA.
Farmaci con meccanismo inibitorio la sintesi del DNA sono il trimetoprim e il sulfametossazolo.

11: Elencare i nomi di almeno due farmaci che inibiscono direttamente la sintesi del DNA o dell'RNA batterico.
CIPROFLOXACINA e RIFAMPICINA

12: Elencare le classi di farmaci che inibiscono la sintesi della parete batterica.
Le classi di farmarmaci che inibiscono la sintesi della parete batterica sono:
- i beta-lattamici, di cui fanno parte le penicilline, le cefalosporine, i carbapenemi e i monobattami
- i glicopeptidi, di cui fanno parte la vancomicina e la teicoplanina
- la cicloserina, la bacitracina e la fosfomicina

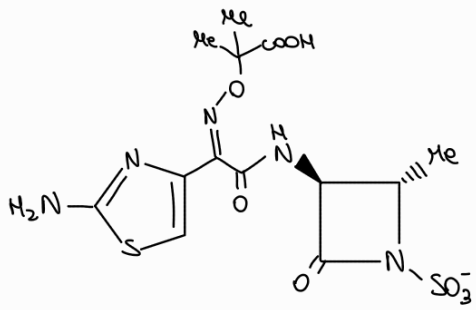
13: Indicare il ruolo delle porine.
Le porine sono proteine canale presenti soprattutto nella membrana esterna dei batteri Gram-negativi. Permettono il passaggio passivo di piccole molecole idrofile e ioni dall'ambiente esterno verso lo spazio periplasmatico.

Dal punto di vista farmacologico sono fondamentali perché rappresentano spesso l'unica via di accesso per molti antibatterici attraverso la membrana esterna, che è fortemente idrofobica. Antibiotici come β-lattamici, tetracicline e chinoloni sfruttano quindi le porine per penetrare nel batterio.

Alterazioni quantitative o strutturali delle porine, dovute a mutazioni acquisite, possono modificare la permeabilità della membrana esterna riducendo l'ingresso del farmaco e inducendo resistenza batterica verso diverse classi di antibatterici.

14: Riportare la struttura di un derivato monobactamico.

AZTREONAM



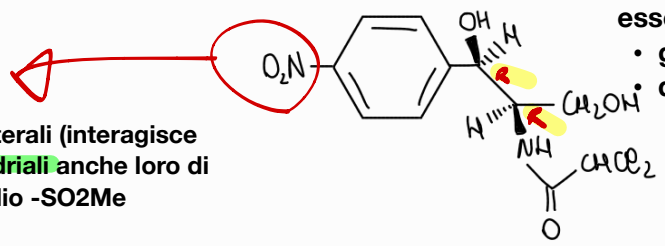
15: Elencare i nomi di farmaci a meccanismo inibente la parete batterica escludendo i betalattamici.
Oltre ai farmaci con struttura beta-lattamica, sono inibitori della biosintesi della parete batterica la vancomicina, la cicloserina, la bacitracina, la fosfomicina e la teicoplanina. Esistono anche farmaci che legano la parete batterica creando dei disordini molecolari e alterandone la permeabilità come la valinomicina, la gramicidina A, le magainine, la polimixina B e la daptomicina. **= GLICOPEPTIDI**

16: Elencare i nomi di farmaci che sono classificati come ligandi della parete batterica.
I farmaci classificati come ligandi della parete batterica sono in grado di creare disordini molecolari, squilibri ionici oppure permettono ai metaboliti interni di uscire dalla cellulla. Generalmente il risultato è la morte del batterio. I principali sono la valinomicina, la gramicidina A, le magainine, la polimixina B e la daptomicina

PEPTIDI IONOFORI

17: Elencare le classi di farmaci che inibiscono la biosintesi delle proteine.
30S: AMMINOGLICOSIDICI - TETRACICLINE
50S: MACROLIDI - OSSAZOLIDINONI - CLORAMFENICOLI

18: Descrivere le relazioni struttura-attività dei cloramfenicoli riportandone una struttura base.



essenziali per attività antibatterica:
- **gruppo EWG sul fenolo**
- **dicloroacetammide non sostituita**

causa degli effetti collaterali (interagisce con i ribosomi mitocondriali anche loro di origine batterica) / meglio -SO2Me

2 centri chirali R-R = conf. D-treo meglio x attività

Le SAR sui cloramfenicoli evidenziano vari aspetti intressanti sulle porzioni della molecola:
- il gruppo nitro può essere sostituito con altri gruppi forti elettronattrattori per ottenere composti attivi. Se invece viene sostituito con gruppi come gli alogeni, l'attività farmacologica diminuisce perché meno elettroattrattori. Una diminuzione di attività si verifica anche nel caso di spostamenti del gruppo dalla posizione para
- il gruppo fenolico non può essere sostituito con un anello eterociclico o alifatico, altrimenti l'antibiotico risulta meno efficace
- la catena laterale di dicloroacetamide è molto importante e non dovrebbe essere sostituita. Una sostituzione con OH, un allungamento della catena o la sostituzione del cloro con il bromo determinerebbe una riduzione dell'attività antibatterica

19: Descrivere il meccanismo di azione dei macrolidi antibatterici.

I macrolidi sono una classe di farmaci antibatterici naturali e di semisintesi che inibiscono la biosintesi delle proteine legandoasi alla subinità 50S dei ribosomi batterici. Nonostante il loro meccanismo d'azione sia simile a quello dei cloramfenicoli non possono essere somministrati insieme perché invece di dare sinergismo risultano essere antagonisti.

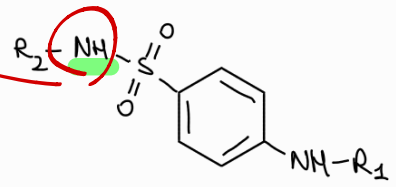
Il legame con la subunità maggiore del ribosoma avviene in particolare con il dominio V del rRNA23S. Il macrolide blocca la traslocazione del ribosoma lungo mRNA e impedisce l'allungamento della catena espellendo prematuramente il peptidil tRNA. Ciò fu suggerito dagli studiosi dopo aver osservato che cellule batteriche trattate con macrolidi presentavano un accumulo di peptidil tRNA

BLOCCANO LA SINTESI PROTEICA X INIBIZIONE STERICA

IN PROSSIMITA' DEL TUNNEL DI USCITA DEL PEPTIDIL-RNA

20: Riportare la struttura generale dei sulfamidici e le loro proprietà faramcocinetiche.

regola insieme al suo sostituente -R2 il profilo ADME + legame con proteine plasmatiche



Nell'analisi SAR vengono messe in evidenza le caratteristiche strutturali della molecola rispetto alla sua attività. Nel caso dei sulfamidici le proprietà farmacocinetiche dipendono dal gruppo sulfonamidico, in particolare dall'idrogeno legato all'azoto che essendo acido e polare regola la velocità di assorbimento ed eliminazione. Inoltre nella fase di distribuzione del farmaco è importante il legame che esso instaura con le proteine plasmatiche e questo aspetto è regolato dall'eventuale sostituente legato al gruppo sulfonamidico (R2) perché esso è generalmente un eterociclo aromatico che modifica la pKa e agisce

sull'acidità dell'idrogeno dell'NH. Il gruppo para-ammino è importante che sia libero o al massimo che possieda un gruppo che può essere liberato in vivo (nel caso di un profarmaco). Infine l'anello aromatico è necessario che non sia sostituito perché eventuali sostituzioni porterebbero a una drastica riduzione dell'attività.

21: Indicare le differenze tra inibitori e veleni delle topoisomerasi.

Sebbene entrambi interferiscano con le topoisomerasi (enzimi che gestiscono il superavvolgimento del DNA), agiscono in modi radicalmente diversi: GIRB - PERE

Inibitori delle Topoisomerasi: Sono molecole utilizzate principalmente a scopo di studio e non come farmaci. Agiscono come inibitori competitivi, impedendo all'enzima di legarsi al DNA o di svolgere la sua funzione catalitica iniziale. In sostanza, "spengono" l'enzima prima che possa iniziare il suo lavoro sul filamento legandosi al sito ATPasico.

Veleni delle Topoisomerasi: Sono i composti utilizzati effettivamente come farmaci (come i chinoloni, la doxorubicina o l'etoposide). A differenza degli inibitori semplici, i veleni non impediscono il legame tra enzima e DNA, ma bloccano l'enzima in una fase intermedia del suo ciclo catalitico. GIRA - PERC

I chinoloni sono classificati come veleni perché trasformano un enzima essenziale in una tossina cellulare

22: Descrivere la scoperta degli antibatterici a struttura chinolonica.

Gli antibatterici a struttura chinolonica furono scoperti per serendipity, cioè "per caso" mentre si stava sintetizzando la clorochina, un farmaco antimalarico. Ci si accorse che da questa sintesi si produceva un'impurezza con una debole attività antibatterica, che opportunamente modificata dava origine all'acido nalidissico, il primo chinolone ad essere commercializzato.

23: Descrivere gli effetti collaterali degli antibatterici chinolonici.

Gli effetti collaterali dei chinoloni sono dovuti principalmente alla formazione di specie radicaliche per la presenza del gruppo carbonilico e carbossilico. Per questo motivo è sconsigliata l'assunzione di chinoloni in estate e l'esposizione alla luce.

Gli effetti più importanti sono: tossicità gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea), neurotossicità con cefalea, vertigini, insonnia e convulsioni, fototossicità dovuta alla formazione di specie radicaliche indotte dalla luce UV, prolungamento del tratto QT con rischio di aritmie, epatotossicità e soprattutto tendiniti e rottura del tendine d'Achille per alterazione del metabolismo del collagene. Nei bambini possono dare artrotossicità e danni alla cartilagine di accrescimento, motivo per cui il loro uso pediatrico è limitato. Alcuni fluorochinoloni possono inoltre indurre effetti legati al chelamento di cationi bivalenti (Ca^{2+}, Mg^{2+}).

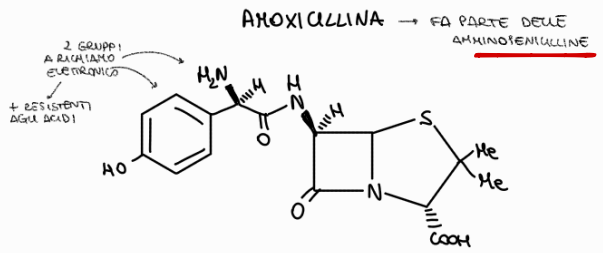
24: Indicare il nome di almeno un farmaco a meccanismo inibitorio delle Girasi B.

I farmaci che inibiscono le Girasi B, cioè la subunità B delle girasi responsabile del legame con l'ATP, sono la novobiocina e la clorobiocina.

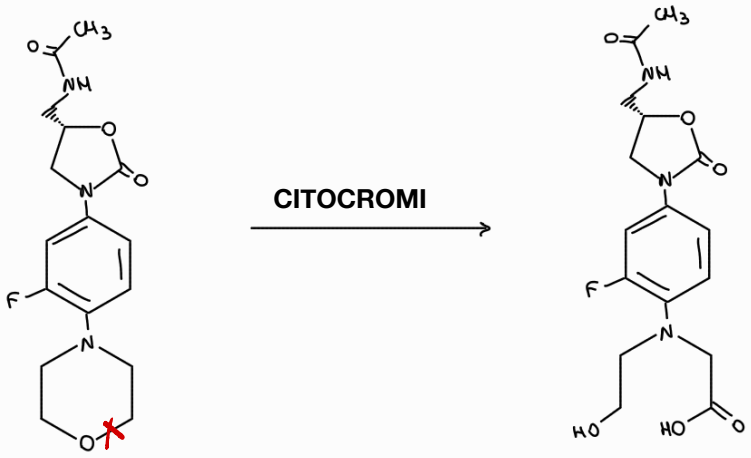
25: Indicare il nome di almeno un farmaco a meccanismo inibitorio la sintesi del DNA/RNA.

Un esempio di farmaco che inibisce la sintesi del DNA/RNA è il metronidazolo.

26: Riportare la struttura di una penicillina ad ampio spettro di azione.

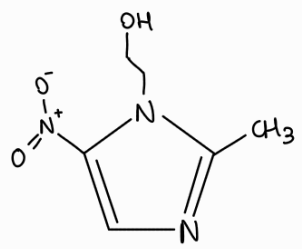


27: Indicare un possibile metabolita del linezolid che ha subito fase 1.
Il linezolid viene attaccato dai citocromi nel metabolismo di fase 1 e può subire N-dealchilazione o O-dealchilazione rispettivamente con rottura dei legami N-C o C-O. Quello che segue è un esmepio di metabolita che deriva da una O-dealchilazione



---------- 2 Domande da 2 punti ----------

1: Riportare la struttura di un farmaco antibatterico a struttura nitroimidazolica ed indicare in dettaglio il meccanismo di azione.

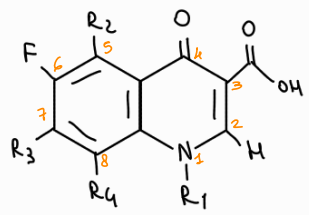


METRONIDAZOLO

Un importante antibatterico nitroimidazolico è il metronidazolo, derivato dell'azomicina. È un profarmaco che viene attivato nei batteri anaerobi tramite **riduzione del gruppo nitro ad opera di sistemi redox batterici** dipendenti dal piruvato-ferredossina. La riduzione genera radicali nitro reattivi e specie citotossiche (specie ROS) che provocano danni al DNA, frammentazione dell'anello e morte cellulare. In presenza di ossigeno il farmaco può essere riossidato al composto iniziale mediante un "ciclo futile", motivo per cui il metronidazolo è attivo soprattutto contro anaerobi. Il gruppo nitro rappresenta il farmacoforo fondamentale responsabile della citotossicità del farmaco.

TOSSICITA' CHE DERIVA O DIRETTAMENTE DALLE SPECIE ROS O DAI FRAMMENTI DEL NUCELO IMIDAZOLICO

2: Descrivere in dettaglio le relazioni struttura attività dei chinoloni antibatterici e indicare i meccanismi che inducono la resistenza batterica.



Nell'analisi SAR dei chinoloni sono messi in evidenza gruppi che conferiscono specifiche proprietà antibatteriche a questa classe di farmaci.
- L'azoto in posizione 1 è spesso sotituito con un etile o un ciclopropile, l'importante è che l'ingombro sterico sia simile (equivalente). Influenza la potenza e la farmacocinetica **GRAM** -
- In posizione 2 non ci sono sostituenti per non abbassare la potenza del chinolone in quanto questa

porzione è vicina al sito di legame della girasi (sono preferiti piccoli gruppi come H)
- Deve essere presente sempre il doppio legame tra le posizioni 2 e 3 **X BASI AZOTATE**
- I gruppi carbossile e carbonile in posizione 3 e 4 sono importanti per il legame con l'enzima poiché questi farmaci agiscono quando la girasi è legata al DNA e quindi devono saper interagire con entrambi
- In posizione 5 possiamo trovare gruppi come NO_2 e NH_2 che aumentano l'attività verso i Gram +
- In posizione 6 si trova il fluoro perché essendo la porzione più reattiva e quindi suscettibile alle reazioni di metabolismo questo atomo svolge un ruolo di protezione e aumenta l'attività della molecola
- In posizione 7 è presente un eterociclo azotato che controlla potenza e farmacocinetica, è basico
- In posizione 8 si può avere un altro fluoro oppure una chiusura con la posizione 1 per formare un ciclo. Aumenta l'attività contro anaerobi e Gram +. (Es. gruppo metossile)

La resistenza ai chinoloni può essere acquisita per via orizzontale o verticale. La resistenza orizzontale avviene tramite trasferimento di geni di resistenza mediante plasmidi, trasposoni o batteriofagi; quella verticale deriva invece da mutazioni cromosomiche spontanee trasmesse dalla cellula madre alle cellule figlie durante la replicazione batterica.

I principali meccanismi di resistenza ai chinoloni comprendono:

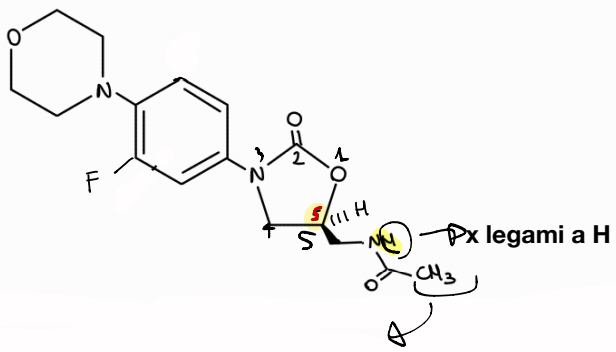
* mutazioni delle topoisomerasi batteriche (DNA girasi e topoisomerasi IV), che riducono l'affinità del farmaco per il target; **viene modificato a livello genetico il sito catalitico**
* aumento dell'efflusso tramite pompe di trasporto, con diminuzione della concentrazione intracellulare del farmaco;
* alterazioni della permeabilità di membrana e delle porine, che limitano l'ingresso del chinolone nella cellula batterica.

3: Descrivere in dettaglio i meccanismi che inducono la resistenza batterica ai farmaci betalattamici

L'anello beta-lattamico è sia il responsabile dell'attività dei farmaci che lo contengono che causa di resistenza. Accade infatti che i batteri sviluppino la capacità di mutare gli enzimi transpeptidasi in penicillinasi (o più ampiamente beta-lattamasi), in grado si rompere l'anello beta-lattamico che così non può più esplicare la sua attività acilante ed in generale antimicrobica. La resistenza è dovuta a vari fattori:
- presenza di alti livelli di transpeptidasi
- variabilità nell'affinità dell'enzima transpeptidasi con la penicillina **ISOFORME**
- fuoriuscita attraverso la membrana esterna dei batteri Gram negativi: grazie alla presenza di proteine nella membrana la penicillina viene pompata fuori dallo spazio periplasmatico e ne viene così abbassata la concentrazione e l'efficacia.
- mutazioni e trasferimenti genetici (attraverso i plasmidi)

4: Descrivere in dettaglio le relazioni struttura attività ed il meccanismo di azione degli ossazolidinoni antibatterici riportandeno una struttura base.

LINEZOLID



posso sostituirlo con eterocicli

SAR principali:

* l'anello ossazolidinonico è indispensabile per l'attività;
* la stereochimica S in C5 è fondamentale per il corretto orientamento sul ribosoma; → ATTIVITA'
* gruppi elettron-attrattori sull'anello aromatico (es. fluoro nel linezolid) aumentano potenza e proprietà farmacocinetiche; → **in META (M) all'ossazolidinone**
* la catena morfolinica migliora solubilità e biodisponibilità; **IN -PARA (P) all'ossazolidinone**
* modifiche eccessive dell'anello centrale o perdita della corretta distanza spaziale tra nucleo ossazolidinonico e anello aromatico riducono drasticamente l'attività antibatterica.

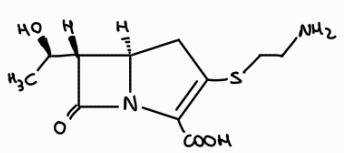
Il meccanismo d'azione degli ossazolidinoni consiste nel blocco della biosintesi delle proteine attraverso il legame della molecola al sito P della subunità 50S del ribosoma. I
d **è IMPEDITO L'ASSEMBLAGGIO DEL COMPLESSO INIZIO DELLA TRADUZIONE**

5: Descrivere la scoperta dei sulfamidici ed il loro meccanismo di azione a livello molecolare e farmacoforico.

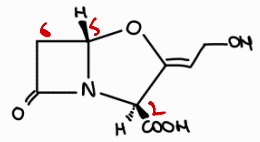
I sulfamidici sono farmaci antibatterici sintetici che furono scoperti in un'industria di coloranti dove Domagk osservò che il prontosil rosso aveva proprietà antibatteriche. Questo colorante è un sale di diazonio sostituito da solfonamide e 2,4-diammino fenile e si è visto che in vivo subisce un attacco metabolico che lo degrada in sulfanilamide (la molecola che viene sfruttata per la sintesi industriale) e triaminobenzene (probabilmente tossico).
I sulfamidici sono inibitori della biosintesi di tetraidrofolato e esplicano la loro azione bloccando la sintesi dell'intermedio diidropteroato. Quello che è interessante sul meccanismo d'azione è la loro somiglianza con l'acido para-aminobenzoico (pABA). Infatti la condivisione dello stesso farmacoforo è la caratteristica che permette loro di bloccare la formazione del diidropteroato: l'enzima DHPS non riesce a distinguere le due molecole e incorporando il sulfamidico crea un falso metabolita.

6: Riportare la struttura di un carbapeneme e di un inibitore delle beta-lattamasi.

carbapeneme: TIENAMICINA



inibitore β-lattamasi: ACIDO CLAVULANICO

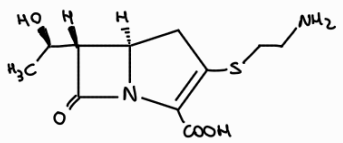


7: Riportare la struttura di un carbapeneme e le relazioni struttura-attività.

I CARBAPENEMI HANNO LO SPETTRO D'AZIONE DI TUTTI I β-LATTAMICI

carbapeneme

TIENAMICINA



carbapeneme

L'analisi SAR mette in evidenza le varie porzioni della molecole in funzione della loro attività.
- rispetto ad altri beta-lattamici è assente la catena laterale acilamminica, sostituita da un gruppo etil-idrossi che sembra avere un ruolo importante nella resistenza alle beta-lattamasi
- gli idrogeni non sono in cis e anche la stereochimica della catena laterale è opposta rispetto a quella presente nelle penicilline, fattori che contribuiscono alla resistenza alle beta-lattamasi
- il doppio legame tra la posizione 2 e 3 aumenta la reattività del lattame perchè distorce l'anello
Nei carbapenemi il classico zolfo dell'anello tiazolidinico viene trasformato in carbonio e questo aspetto è un ulteriore contributo alla resistenza alle beta-lattamasi in quanto rende la molecola più selettiva verso la transpeptidasi e il carbonio crea meno legami di Van der Walls rispetto allo zolfo.

8: Descrivere in dettaglio le relazioni struttura attività dei chinoloni antibatterici ed il meccanismo di azione.

- L'azoto in posizione 1 è spesso sotituito con un etile o un ciclopropile, l'importante è che l'ingombro sterico sia simile (equivalente). Influenza la potenza e la farmacocinetica **GRAM -**
- In posizione 2 non ci sono sostituenti per non abbassare la potenza del chinolone in quanto questa

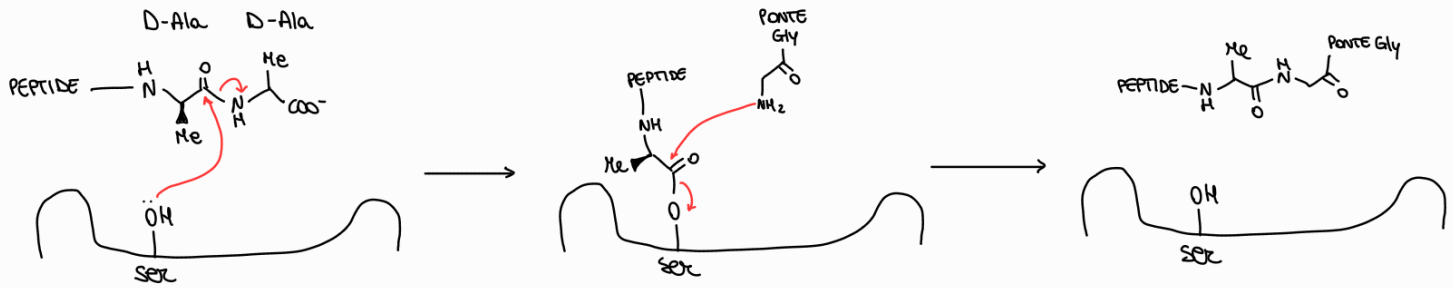
porzione è vicina al sito di legame della girasi (sono preferiti piccoli gruppi come H)
- Deve essere presente sempre il doppio legame tra le posizioni 2 e 3 **X BASI AZOTATE**
- I gruppi carbossile e carbonile in posizione 3 e 4 sono importanti per il legame con l'enzima poiché questi farmaci agiscono quando la girasi è legata al DNA e quindi devono saper interagire con entrambi
- In posizione 5 possiamo trovare gruppi come NO2 e NH2 che aumentano l'attività verso i Gram +
- In posizione 6 si trova il fluoro perché essendo la porzione più reattiva e quindi suscettibile alle reazioni di metabolismo questo atomo svolge un ruolo di protezione e aumenta l'attività della molecola
- In posizione 7 è presente un eterociclo azotato che controlla potenza e farmacocinetica, è basico
- In posizione 8 si può avere un altro fluoro oppure una chiusura con la posizione 1 per formare un ciclo. Aumenta l'attività contro anaerobi e Gram +. (Es. gruppo metossile)

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione dei chinoloni, questi farmaci agiscono inibendo le topoisomerasi batteriche, in particolare DNA girasi (topoisomerasi II) e topoisomerasi IV. I chinoloni si intercalano nel complesso enzima-DNA stabilizzando lo stato in cui il DNA è stato tagliato dall'enzima durante i normali processi di replicazione e trascrizione, impedendone la religazione. Questo porta all'accumulo di rotture del DNA e alla morte cellulare batterica.

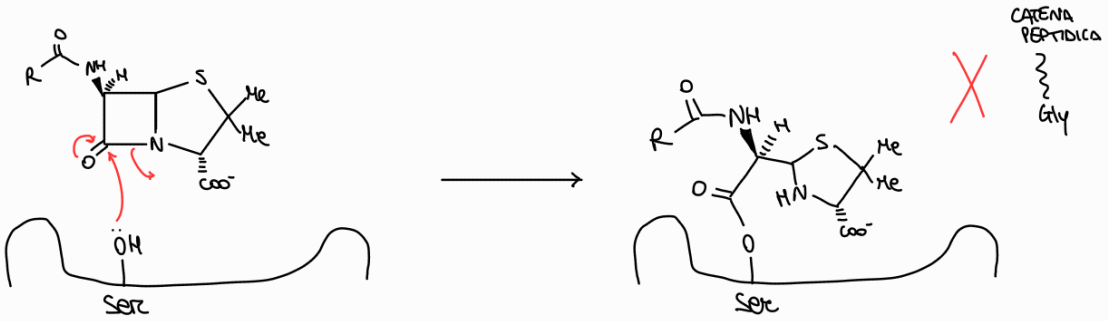
Dal punto di vista chimico, i chinoloni formano un ponte ionico acqua-metallo mediato da ioni Mg^{2+} presenti in prossimità del DNA. Lo ione magnesio viene chelato dai gruppi chetonico in C4 e carbossilico in C3 del chinolone e coordina molecole d'acqua che instaurano legami a idrogeno con residui aminoacidici dell'enzima, stabilizzando il complesso ternario DNA–enzima–farmaco.

9: Descrivere il meccanismo di azione degli antibatterici beta-lattamici e i punti deboli associati a questi farmaci.

I beta-lattamici sono una classi di antibatterici di semi-sintesi caratterizzati da un anello beta-lattamico che, data la sua struttura tridimensionale è perfettamente sovrapponibile al dipeptide D-Ala-D-Ala per l'enzima transpeptidasi: questo viene ingannato e il dipeptide non viene scisso, portando al blocco della biosintesi della parete batterica e successiva morte del batterio (azione battericida). Si dice che i beta-lattamici sono inibitori suicidi perché sacrificano la loro struttura per esplicare la loro attività.
Per capire il meccanismo d'azione dei beta-lattamici è necessario osservare come avviene la formazione del cross-link in loro assenza: la transpeptidasi con la catena laterale dell'amminoacido serina attua un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico della D-Ala per scindere il legame D-Ala - D-Ala. In questo modo il residuo D-Ala, momentaneamente legato all'enzima, viene reso disponibile per un legame con la glicina del ponte peptidico.



In presenza di beta-lattamici l'OH della serina attacca il carbonio carbonilico dell'anello, questo si apre ed anche in questo caso si forma un estere, ma la differenza è che è molto più stabile per la presenza del legame covalente. Ovviamente anche questo poi verrà idrolizzato e la transpeptidasi verrà ripristinata, ma nel frattempo il batterio sarà stato ucciso.

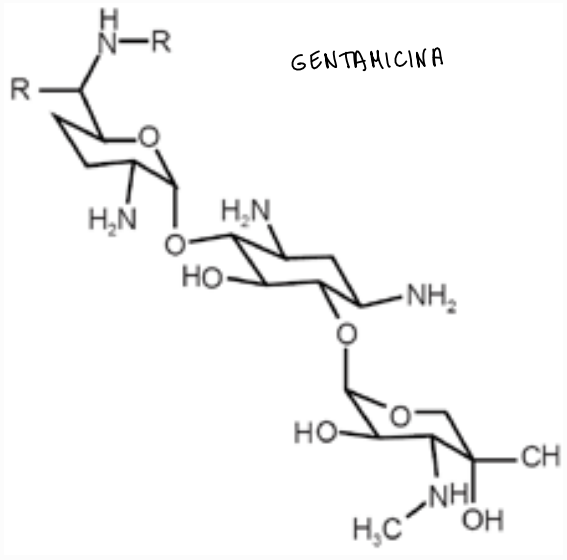


I principali punti deboli dei β-lattamici derivano dalla forte reattività dell'anello β-lattamico. Infatti, essendo molto tensionato, l'anello è facilmente soggetto ad attacco nucleofilo e, quando viene aperto, il farmaco perde la sua attività antibiotica perché non è più in grado di acilare le transpeptidasi batteriche.

Un importante meccanismo di resistenza consiste nella produzione batterica di β-lattamasi, enzimi derivati evolutivamente dalle transpeptidasi, che idrolizzano l'anello β-lattamico inattivando il farmaco. Inoltre molti β-lattamici sono instabili in ambiente acido, come quello gastrico, e possono quindi degradarsi dopo somministrazione orale.

Per migliorare queste proprietà sono stati sviluppati β-lattamici acido-resistenti, introducendo gruppi elettron-attrattori vicino alla catena acilica, e β-lattamici β-lattamasi-resistenti, aumentando l'ingombro sterico attorno all'anello β-lattamico per ostacolare l'azione enzimatica.

10: Riportare la struttura di un aminoglicosidico e descrivere il meccanismo di azione degli amiglicosidici.



Gli aminoglicosidi sono una classe di farmaci antibatterici che inibiscono la sintesi delle proteine. Il meccanismo con cui ciò avviene prevede che queste molecole leghino il sito A della subunità piccola dei ribosomi (30S) impedendo il movimento del ribosoma sull'mRNA. In questo modo il codice della tripletta non può più essere letto e il blocco della sintesi proteica può produrre piccole proteine che si inseriscono nella membrana e ne provocano l'aumento della permeabilità, che a sua volta determina un maggior ingresso di farmaco. **AZIONE BATTERIOSTATICA**

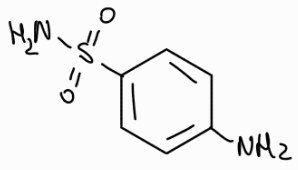
Dal punto di vista chimico gli aminoglicosidi lavorano bene in condizioni leggeremente alcaline, infatti a pH fisiologico 7,4 il gruppo amminico è protonato e ciò incrementa l'attività favorendo il passaggio attraverso le porine della membrana esterna dei batteri Gram negativi (generalmente più difficili da combattere proprio per la presenza di questa membrana in cui le strutture tubulari delle porine sono amminoacidi ionizzati attraverso cui il farmaco può passare solo se carico). Inoltre il gruppo amminico, che è una base debole, nella sua forma non ionizzata può attraversare la successiva membrana plasmatica a struttura lipofila per poi ionizzarsi nuovamente nel citoplasma.
Risulta evidente che la capacità di presentarsi in forma neutra o carica è centrale nel meccanismo d'azione degli aminoglicosidi

AZIONE BATTERICIDA: scalzano Mg2+ e Ca2+ dalla membrana cellulare batterica alterando la stabilità della stessa; ciò porta a formazione di pori e poi a lisi cellulare

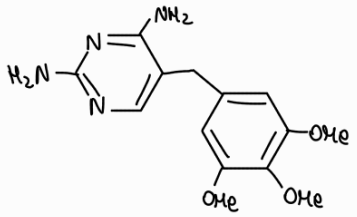
11: Descrivere in che modo si esplica la sinergia antibatterica tra i sulfonamidici e il trimetroprim, riportandone la struttura chimica.

I sulfamidici sono spesso associati al trimetoprim, un farmaco nato come antimalatico. Mentre i sulfamidici bloccano l'azione dell'enzima diidropteroato sintetasi (DHPS), inibendo così la formazione del diidropteroato, il trimetoprim agisce su un altro step di reazione bloccando l'enzima diidrofolato reduttasi, impedendo così la formazione di tetraidrofolato. Il motivo per cui spesso questi due farmaci vengono associati è dovuto al fatto che possono bloccare la biosintesi del tetraidrofolato a due livelli diversi della via sintetica così da aumentare l'efficacia antibatterica oppure far si che in caso di resistenza ad uno dei due farmaci, l'altro possa continuare a esplicare la sua azione antiinfettiva.

SULFONAMIDICI

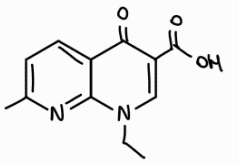


TRIMETOPRIM

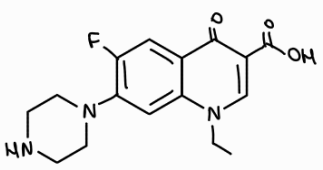


12: Riportare la struttura di almeno un chinolone per ognuna della prime tre generazioni.

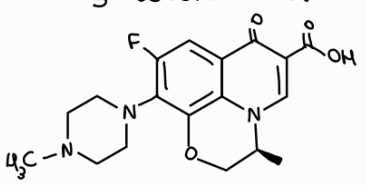
1ª ACIDO NADIDSSICO



2ª NORFLOXACINA

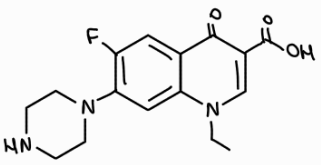


3ª LEVOFLOXACINA

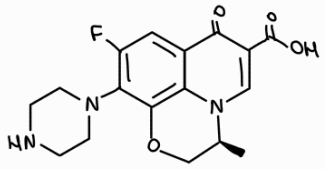


13: Riportare la struttura di almeno un chinolone per ognuna delle ultime tre generazioni.

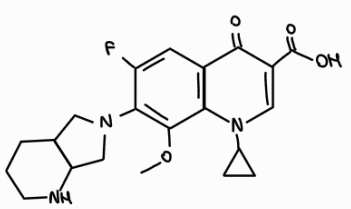
2ª NORFLOXACINA



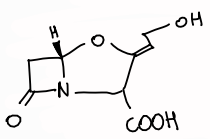
3ª LEVOFLOXACINA



4ª MOXIFLOXACINA

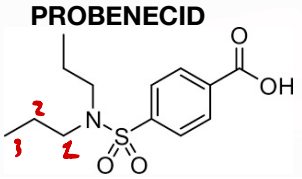


14: Riportare la struttura di un farmaco sinergizzante con le penicilline ed indicare i metodi per aumentarne la potenza.



ACIDO CLAVULANICO

PROBENECID



Un farmaco sinergizzante con le penicilline è l'acido clavulanico, un inibitore suicida delle β-lattamasi. la presenza dell'anello β-lattamico fa sì che la sua struttura venga riconosciuta dalle β-lattamasi come se fosse un normale β-lattamico. L'enzima attacca quindi l'acido clavulanico formando un intermedio covalente stabile che inattiva irreversibilmente la β-lattamasi. In questo modo le penicilline non vengono idrolizzate e possono raggiungere le transpeptidasi batteriche (PBP), inibendo la sintesi della parete cellulare.

La potenza e la stabilità delle penicilline possono inoltre essere aumentate introducendo gruppi stericamente ingombranti vicino all'anello β-lattamico, così da ostacolare l'accesso delle β-lattamasi, oppure gruppi elettron-attrattori sulla catena acilica per aumentare l'acido-resistenza e migliorare la somministrazione orale..

15: Indicare i punti importanti della letalità dei chinoloni.

L'attività dei chinoloni è strettamente legata alla loro potenziale letalità. Essi infatti oltre a bloccare l'enzima topoisomerasi (e girasi) portano alla formazione di specie reattive all'ossigeno tossiche sia per il batterio per per le cellule umane. Dunque la letalità dipende dalla dose somministrata e rispetto ad essa

OPPURE GRUPPO ELETTRONATTRATTORE (VS acidi)
GRUPPO INGOMBRANTE (VS resistenza)

distinguiamo un *meccanismo lento* quando la dose somministrata è al più doppia rispetto alla MIC (minima concentrazione inibitoria) per cui i batteri vengono uccisi nell'arco di 8-10 ore grazie al blocco del complesso enzima-DNA. Si parla di *meccanismo veloce* quando la dose somministrata è 5-10 volte superiore alla MIC per cui i batteri vengono uccisi in un'ora. In quest'ultimo caso la molecola produce molti ROS e il suo aumento di potenza si affianca ad un aumento di tossicità anche per le cellule umane portando ad indebolimento delle giunture e della mielina, per non parlare di interazioni farmacologiche e il fattore importante della resistenza che può rendere infezioni future più difficili da trattare. Per questo motivo infezioni che hanno bisogno di cure lunghe non possono essere trattate con chinoloni.

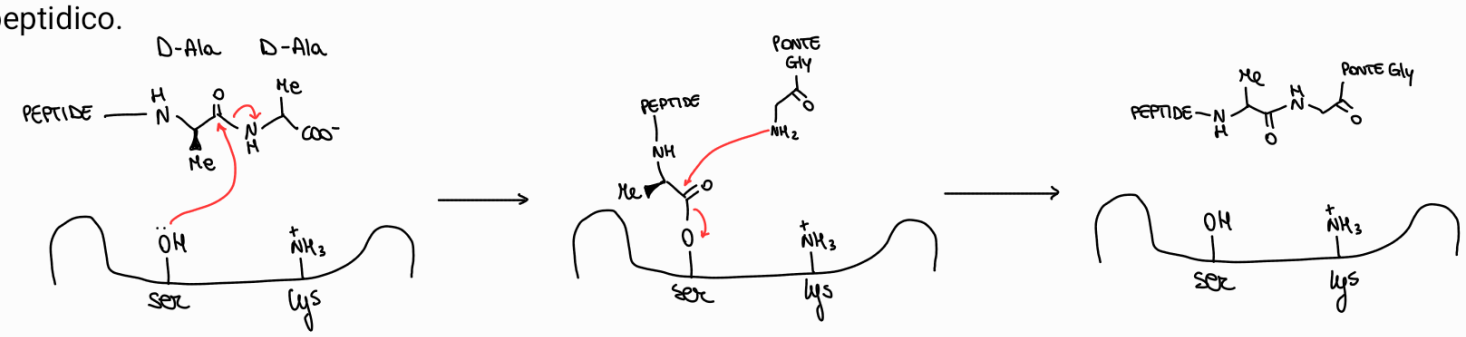
16: Descrivere gli effetti collaterali dei chinoloni antibatterici.

RIPORTARE DOMANDA 23 DA 1 PUNTO

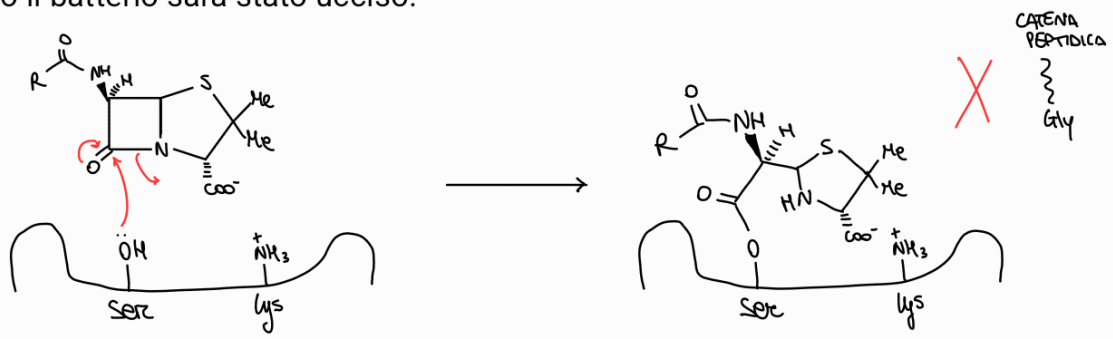
17: Indicare almeno due metaboliti della ciproflossacina. (vedi strutture)
Due metaboliti della ciprofloxacina sono: formil ciprofloxacina, che si forma attraverso un processo di attacco del formile; sulfociprofloxacina, dall'aggiunta di un gruppo solfato alla molecola (ma è un problema perché precipita)

18: Indicare almeno due metaboliti della levoflossacina.
Due metaboliti della levofloxacina sono: desmetil-levofloxacina, dalla demetilazione della levofloxacina, dove viene rimosso un gruppo metile dalla molecola; Levofloxacina-N-ossido, ottenuto attraverso l'ossidazione dell'atomo di azoto nella molecola della levofloxacina.

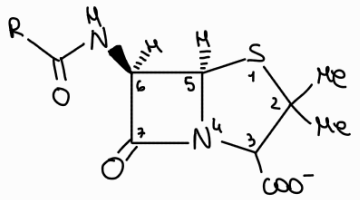
19: Descrivere in dettaglio il meccanismo dei beta-lattamici in modo chimico.
I beta-lattamici sono farmaci che agiscono sull'inibizione della sintesi della parete batterica intervenendo nello step di reazione in cui è coinvolto l'enzima transpeptidasi. Sono detti inibitori suicidi perché sacrificano la propria struttura per esplicare la loro attività. Per capire il meccanismo d'azione dei beta-lattamici è necessario osservare come avviene la formazione del cross-link in loro assenza: la transpeptidasi con la catena laterale dell'amminoacido serina attua un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico della D-Ala per scindere il legame D-Ala - D-Ala. In questo modo il residuo D-Ala, momentaneamente legato all'enzima, viene reso disponibile per un legame con la glicina del ponte peptidico.



In presenza di penicilline l'OH della serina attacca il carbonio carbonilico dell'anello, questo si apre ed anche in questo caso si forma un estere, ma la differenza è che è molto più stabile per la presenza del legame covalente. Ovviamente anche questo poi verrà idrolizzato e la transpeptidasi verrà ripristinata, ma nel frattempo il batterio sarà stato ucciso.



20: Riportare la struttura generale e descrivere le relazioni struttura-attività delle penicilline.

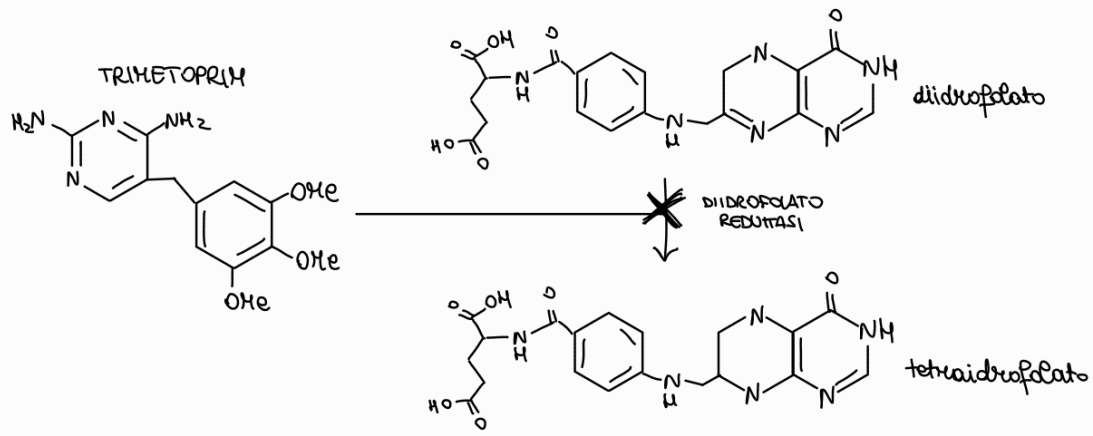


L'analisi SAR delle penicilline attribuisce ai gruppi funzionali e parti di molecola le specifiche funzioni:
- è essenziale che sia presente l'anello beta-lattamico caratterizzato dalla sua elevata tensione d'anello che reagisce con l'enzima transpeptidasi per inibire la scissione del dipeptide D-Ala-D-Ala e conseguentemente la costruzione del ponte di glicine della parete batterica
- fondamentale per l'attività della molecola è anche il carbossilato in posizione 3 (sotto forma di sale di sodio o di potassio) che si lega all'azoto carico del residuo di lisina nel sito di legame (riconosce target enzimatico)
- la presenza del sistema biciclico contribusce all'aumento della tensione dell'anello beta-lattamico e dunque all'attività, ma rende anche la molecola sucettibile ad altri fattori
- la catena laterale acilaminica è essenziale

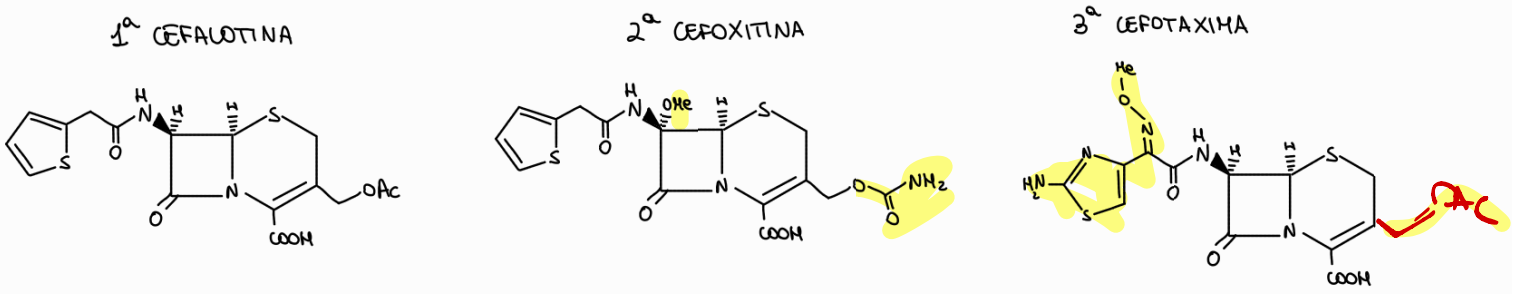
* gruppi elettron-attrattori vicino al carbonile della catena laterale aumentano l'acido-resistenza (es. penicillina V), favorendo la somministrazione orale;
* gruppi stericamente ingombranti vicino all'anello β-lattamico aumentano la resistenza alle β-lattamasi (es. meticillina);
* gruppi polari o amminici aumentano la penetrazione attraverso le porine dei Gram-negativi ampliando lo spettro d'azione (es. ampicillina, amoxicillina); **GRUPPI APOLARI (IDROFOBICI) MEGLIO vs GRAM+**
* l'apertura dell'anello β-lattamico comporta perdita completa dell'attività antibiotica.

21: Riportare la struttura del trimetoprim e descriverne il meccanismo di azione.

Il trimetoprim è un antibatterico che inibisce la biosintesi del tetraidrofolato nello step di reazione che trasforma il diidrofolato in tetraidrofolato grazie all'enzima tetraidrofolato **RED.** Si utilizza in associazione ai sulfamidici per aumentare l'efficacia dell'azione antibatterica



22: Riportare la struttura di una cefalosporina appartenente alla prima, seconda e terza generazione



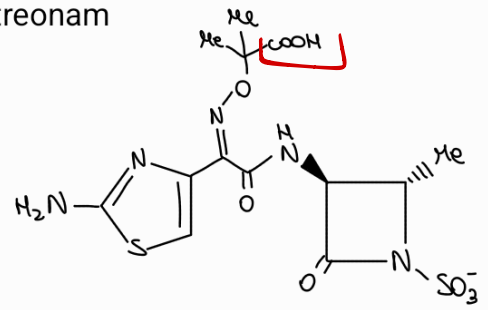
23: Descrivere in dettaglio le relazioni struttura attività dei carbapenemi e riportare la struttura chimica di almeno un rappresentante.

DOMANDA 7 DA 2 PUNTI

24: Descrivere il meccanismo di azione dei monobactami e riportare la struttura chimica di almeno un rappresenante.

I monobattami sono antibatterici che a differenza di altri beta-lattamici non possiedono cicli fusi o a cinque termini: l'ammide ciclica rimane ma risente di una tensione d'anello inferiore, per questo sono meno reattivi. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'inibizione delle transpeptidasi: l'OH del residuo di serina presente sull'enzima attacca il carbonio carbonilico dell'anello, la molecola si apre ed il carbossile stabilizza creando un legame ionico. Risulta evidente che la modalità è la stessa di altri antibatterici beta-lattamici ma la notevole potenza di questi composti ha suggerito che accando al meccanismo d'azione che coinvolge le transpeptidasi ne possa esistere uno concomitante non ancora del tutto noto.

Un esempio di monobattame è l'aztreonam



AZTREONAM

25: Riportare le relazioni struttura-attività dell'acido clavulanico e le differenze con le penicilline.

inibitore suicida

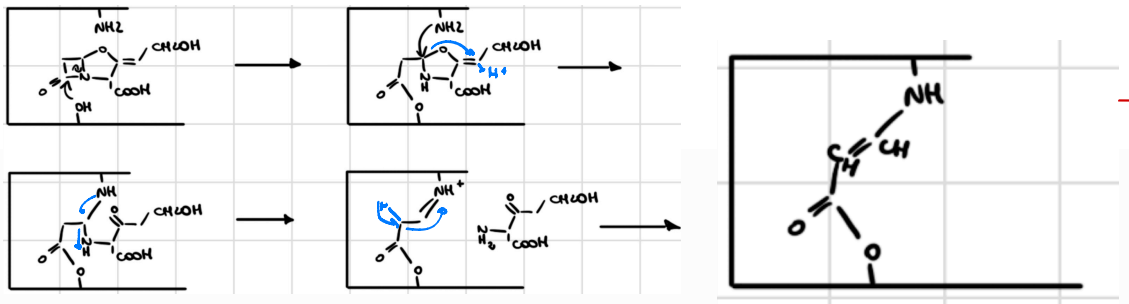
L'acido clavulanico è un inibitore suicida delle β-lattamasi strutturalmente correlato ai β-lattamici.

SAR dell'acido clavulanico:

- ANELLO B-LATTAMICO x interazione con B-lattamasi
- ETERE VINILICO (in Z) e (O) garantiscono maggiore reattività vs. B-lattamasi
- C2 e C5 in stereochimica (R)
- C6 non sostituito

Differenze rispetto alle penicilline:

* le penicilline possiedono un anello tiazolidinico saturo, mentre l'acido clavulanico ha un anello ossazolidinico insaturo;
* le penicilline hanno una catena acilamminica in C6 fondamentale per l'attività antibatterica, assente nell'acido clavulanico;
* l'acido clavulanico può legarsi soltanto alle beta lattamasi e non alle tran peptidasi
* le penicilline bersagliano direttamente le PBP/transpeptidasi, mentre l'acido clavulanico protegge i β-lattamici dall'idrolisi enzimatica.



26: Descrivere in dettaglio il meccanismo di azione dell'acido clavulanico da punto di vista chimico.

L'acido clavulanico agisce come substrato suicida delle β-lattamasi. Dal punto di vista chimico, il meccanismo inizia con l'attacco nucleofilo dell'OH del residuo di serina presente nel sito attivo della β-lattamasi al carbonile dell'anello β-lattamico dell'acido clavulanico. Questo porta alla formazione di un intermedio covalente, analogo a quello che normalmente si forma durante l'idrolisi dei β-lattamici.

Successivamente, però, l'acido clavulanico non viene rapidamente idrolizzato come un normale substrato: l'intermedio va incontro ad una reazione di "invecchiamento", durante la quale si verifica la formazione di ulteriori interazioni covalenti con residui nucleofili dell'enzima(gruppi amminici). La lenta apertura e trasformazione dell'anello β-lattamico genera quindi un complesso covalente stabile che inattiva irreversibilmente la β-lattamasi.

In questo modo l'enzima viene sequestrato e non può più idrolizzare le penicilline associate.

DOMANDA 25 DA 2 PUNTI ← **MANDARE ANCHE QUESTA REAZIONE DOMANDA PRECEDENTE**

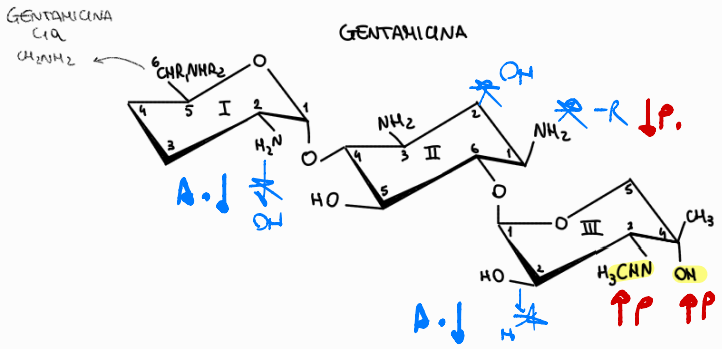
27: Descrivere le relazioni struttura attività degli aminoglicosidi riportandone una struttura base.

L'analisi SAR degli amminoglicosidi mette spiega come cambia l'attività della molecola in presenza o assenza di vari gruppi funzionali. Per spiegare le differenze nell'attività si prendono come riferimento la gentamicina (in base alle catene R, distinte in C1, C1a e C2) e la kanamicina (A, B e C).

PRIMO CICLO:
- nella gentamicina la presenza del gruppo amminico in posizione 2 non è causale ed una sua sostituzione con un gruppo ossidrilco causa una dimiuzione di attività o inattivazione del batterio
- la kanamicina possiede le posizione 3 e 4 sostituite e questo la rende più attiva della gentamicina che non è sostituita. Tuttavia è stato visto che nella kanamicina la rimozione dei gruppi ossidrile legati a queste posizioni non causa perdita di attività
- nella kanamicina i derivati 3-foosforilati hanno una ridotta affinita verso i batteri

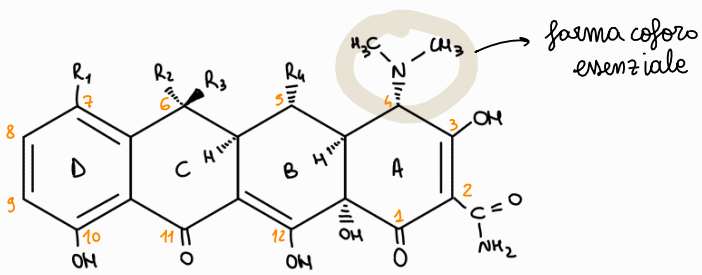
SECONDO CICLO:
- nella gentamicina il gruppo amminico in posizione 3 conferisce buona attività alla molecola, mentre nella kanamicina la deamminazione fa si che la molecola sia attiva contro alcuni batteri
- sia nella gentamicina che nella kanamicina l'idrossilazione della posizione 2 porta a resistenza batterica
- nella kanamicina l'acilazione o l'alchilazione del gruppo amminico in posizione 1 causa una diminuzione di potenza

TERZO CICLO:
- per la gentamicina la presenza del terzo ciclo è fondamentale per assicurare un ampio spettro d'azione. Sono possibile sostituzioni, ma solo in equatoriale
- gli ossidrili in posizione assiale generalmente inattivano l'antibiotico. Nella kanamicina la 2-deossigenazione determina la formazione di un composto meno attivo
- nella kanamicina i 2-amminoderivati sono molto sensibili, i 3-amminoderivati incrementano la potenza, i 4-idrossiderivati causano piccole variazione di potenza

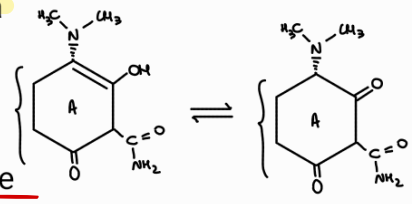


28: Riportare le relazioni struttura-attività delle tetracicline riportandone una struttura base.

N.B. tutti i cicli sono farmacofori e interagiscono con il ribosoma



CICLO A:
- la conversione del gruppo ammidico in nitrile determina un aumento di attività
- la tautomeria enolica tra il C2 e C3 è importante per l'attività biologica
- la modificazione dell'ossidrile in posizione 3 causa una perdità di attività
- l'orientazione alpha del gruppo dimetilamminico in posizione 4 è essenziale: l'enolizzazione causa la perdita del protone in posizione 4, e se la riprotonazione avviene nella faccia opposta a quella di partenza si forma l'epimero inattivo della tetraciclina.
L'epimerizzazione sul C4 e la disidratazione al C5a causa una perdita di attività



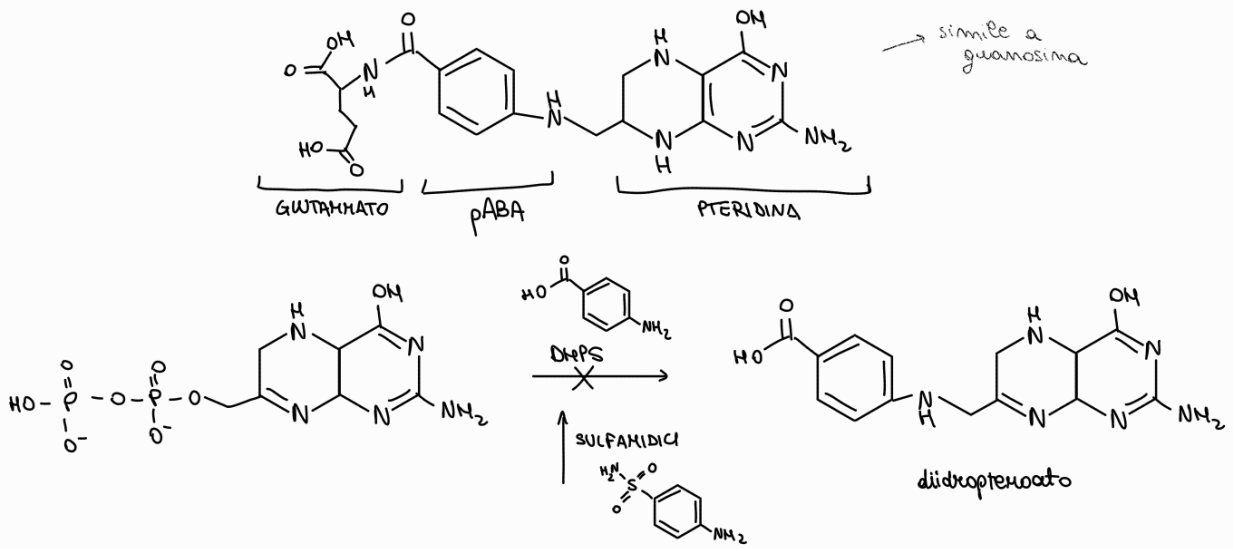
CICLO B:
- la sostituzione di R4 con un gruppo OH produce dei derivati solubili in solventi acquosi che sono assumibili per os

CICLO C:
- se al posto di R2 è presente un =CH2 l'attività antibatterica aumenta
- considerando il sostituente R3 come un ossidrile, la sua eliminazione causa un aumento di lipofilia e rende la molecola più stabile in ambiente acido

CICLO D:
- questo ciclo deve essere sempre aromatico o altrimenti la molecola si inattiva. La coniugazione comunque si estende a tutta la molecola
- in posizione 7 un sostituente elettron-donatore che incremente l'attività batterica. In particolare se R1 è una dimetilammina l'attività aumenta di molto **EDG**

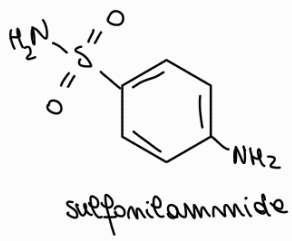
1.se tolgo il gruppo dimetilammino-> antifungineo
2.C3 se tolgo -OH e inserisco idrossiacetile -> antitumorale

29: Riportare la Struttura del tetraidofolato ed indicare come i sulfamidici bloccano la sua biosintesi.

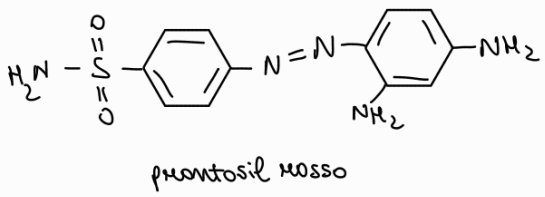


I sulfamidici bloccano la sintesi del diidropteroato, un intermedio della sintesi del tetraidrofolato, perché la loro struttura chimica condivide con il pABA lo stesso farmacoforo, così da confondere l'enzima DHPS. Si formerà un falso metabolita che non permetterà la sintesi di tetraidrofolato (THF)

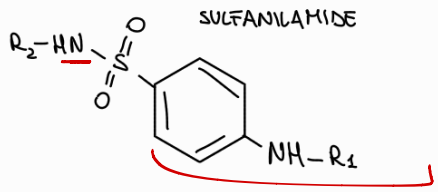
30: Riportare la Struttura della sulfanilamide ed il nome e la struttura del colorante da cui è stato scoperta.



SCOPERTA A PARTIRE DAL...

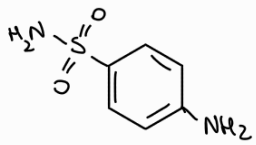


31: Riportare la Struttura della sulfanilamide e le relazioni struttura-attività dei sulfamidici.



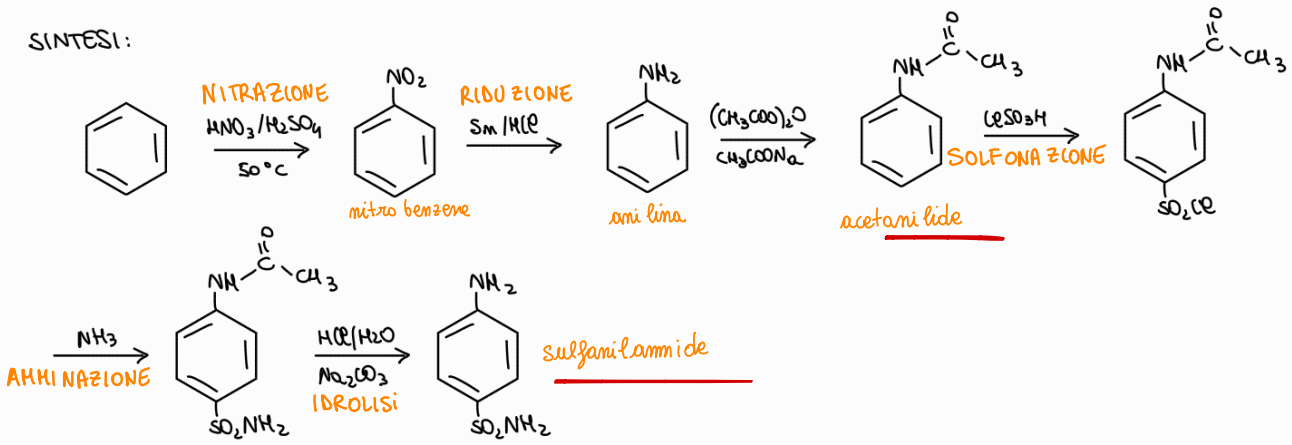
Le SAR (reazioni struttura-attività) cercano di spiegare il ruolo dei gruppi funzionali della molecola.
- Il gruppo sulfonamidico deve essere associato al benzene e deve contenere un azoto primario o al massimo secondario: l'atomo di H infatti è acido e polare e consente l'assorbimento e l'eliminazione del farmaco. L'eventuale sostituente (R2) legato all'azoto è un eterociclo aromatico e la sua presenza modifica lievemente il pka agendo sull'acidità dell'idrogeno, ma soprattutto regola il legame del farmaco con le proteine plasmatiche.
- Il gruppo anilinico (amminico) è necessariamente libero per espliçare l'azione propria dei sulfamidici di creare un falso metabolita. Tuttavia può essere sostituito (R1) per dare luogo a un profarmaco. → ES. Acilazione
- L'anello benzenico non può essere sostituito, verrebbe compromessa l'attività del farmaco.

32: Riportare la Struttura e la sintesi della sulfanilamide.



sulfanilammide

SINTESI:



33: Indicare la differenza tra il potere battericida veloce o lento dei chinoloni antibatterici.

Il potere battericida dei chinoloni consiste nella loro capacità di causare la morte della cellula che si esplica in parte attraverso il blocco dell'enzima ma soprattutto per la formazione di specie reattive all'ossigeno. ROS A seconda della dose di farmaco somministrata distinguiamo due tipi di meccanismi:
- Meccanismo lento: la concentrazione è al massimo doppia rispetto alla MIC (minima concentrazione inibente) e i batteri vengono uccisi in 8-10 ore grazie al blocco del complesso enzima-DNA.
- Meccanismo veloce: la concentrazione in questo caso è 5-10 volte la MIC e ciò determina la morte del

batterio in 1 ora. Si nota che la differenza sta nel fatto che a dosi maggiori sarà maggiore anche la produzione di radicali liberi, il chinolone è più potente e la morte del batterio è quasi immediata. Il problema però è che i ROS sono tossici anche per le cellule umane e si può andare incontro a un'infiammazione latente che causa i tipici effetti avversi chinolonici, l'indebolimentio delle giunture e della mielina, specialmente quando il farmaco viene somministrato in modo cronico.

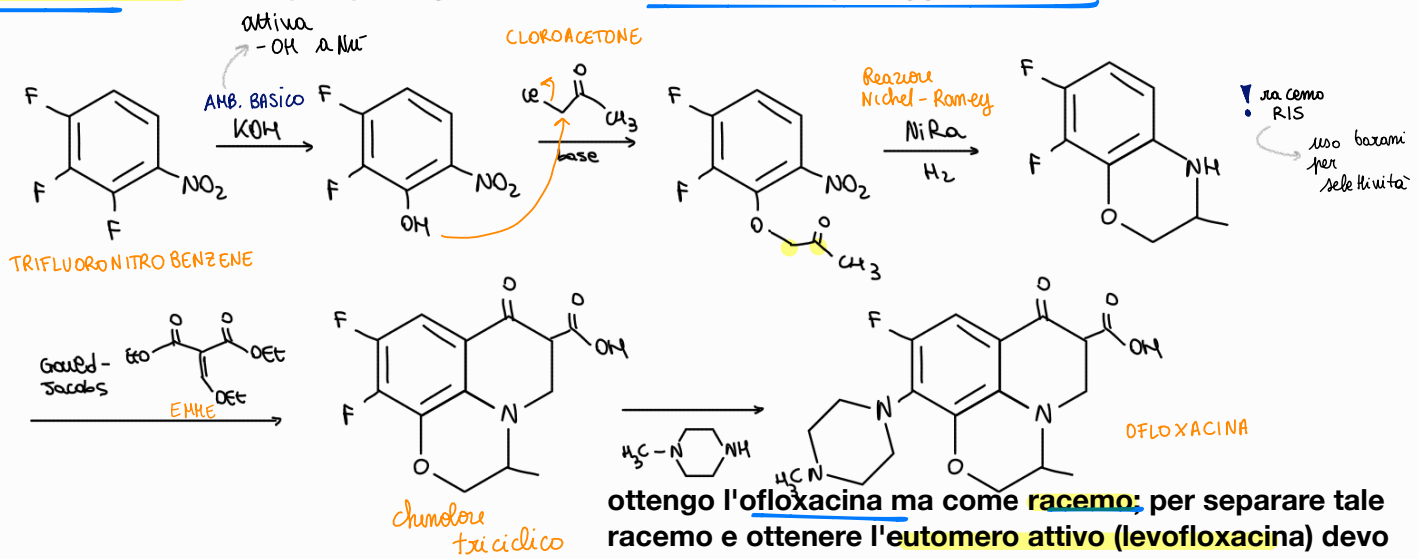
34: Elencare gli studi che hanno portato alla produzione di cefalosporine di V generazione.

Il precursore delle cefalosporine è il 7-ACA, il cui nucleo base dalla 1 alla 5 generazione è stato profondamente modificato:
I generazione (Cefalotina): sostituzione del benzene con tiofene (meglio vs Gram +)
II generazione (Cefoxitina): introduzione di modifiche sul C3 e C7 che aumentano l'attività verso Gram− (+ poalrità) metossi in C3 e carbammato in C7
III generazione (Cefotaxima): introduzione dell'**aminotiazolo**, con forte incremento dell'attività verso i Gram− e ampliamento dello spettro.
IV generazione (Cefepime): introduzione di gruppi **zwitterionici cationici** in C3 (meglio vs Gram- e B-lattamasi)
V generazione (Ceftarolina): ulteriore ottimizzazione delle sostituzioni nelle catene laterali, ottenendo composti ad **ampissimo spettro** (anche vs ceppi resistenti)

---------- 3 Domande da 3 punti ----------

1: Riportare la struttura e lo schema della sintesi dell'Oflossacina con il Metodo di Gerster-Hayakawa descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione

La sintesi di Gerster-Hayakawa viene utilizzata per ottenere la ofloxacina (oflossacina) ed in generale i derivati triciclici chinolonici. In precendenza la chimica di Gerster era stata utilizzata per sintetizzare la flumechina che condivide con l'ofloxacina la presenza di un sostituente in N-1 che ciclizza con la posizione 8.
Si parte dal trifluoronitrobenzene che inserito in ambiente basico porta alla sostituzione di un fluoro con un gruppo OH. Quindi si aggiunge cloroacetone e avviene una sostituzione nucleofila per attacco dell'ossigeno sul carbonio carbonilico e fuoriuscita di cloro. A questo punto con il catalizzatore solido Nichel Raney il gruppo NO2 si riduce a NH2 e in presenza di idrogeno viene ridotto il doppio legame della base di Schiff. La reazione può proseguire con una Gould-Jacobs per aggiunta di EMME.

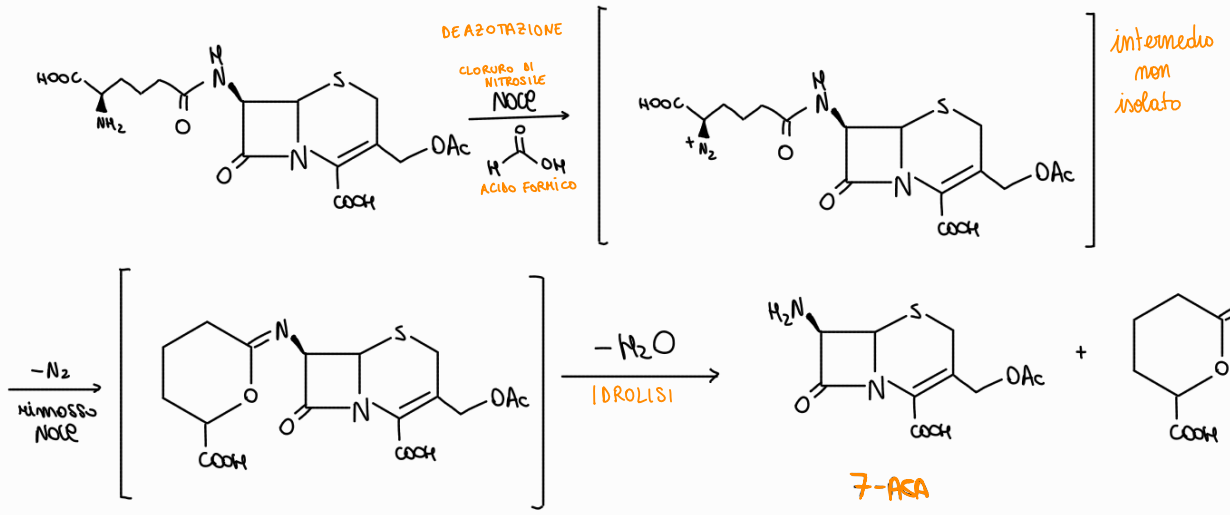


ottengo l'ofloxacina ma come racemo; per separare tale racemo e ottenere l'eutomero attivo (levofloxacina) devo separare tramite HPLC chirale, ottenendo i due enantiomeri.

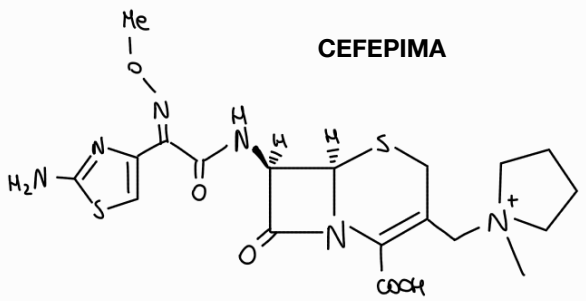
2: Riportare la struttura e lo schema della sintesi della preparazione del 7-ACA e la struttura di una cefalosporina della quarta e una della quinta generazione

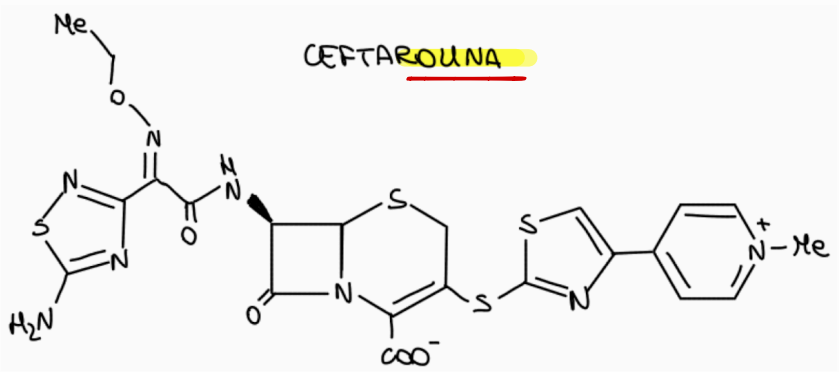
metodo tradizionale

Il 7-ACA, acido 7-aminocefalosporanico, si ottiene a partire dalla cefalosporina C (inattiva) su cui viene fatta una de-azotazione. Quindi avviene una reazione intramolecolare che porta alla formazione di un cimposto intermedio non isolato dal quale si libera per idrolisi del gruppo imminico il 7-ACA

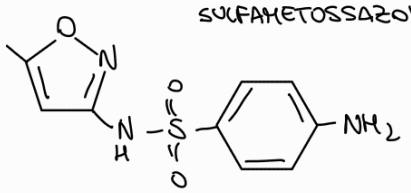


Cefalosporina di 4 generazione: cefepima.

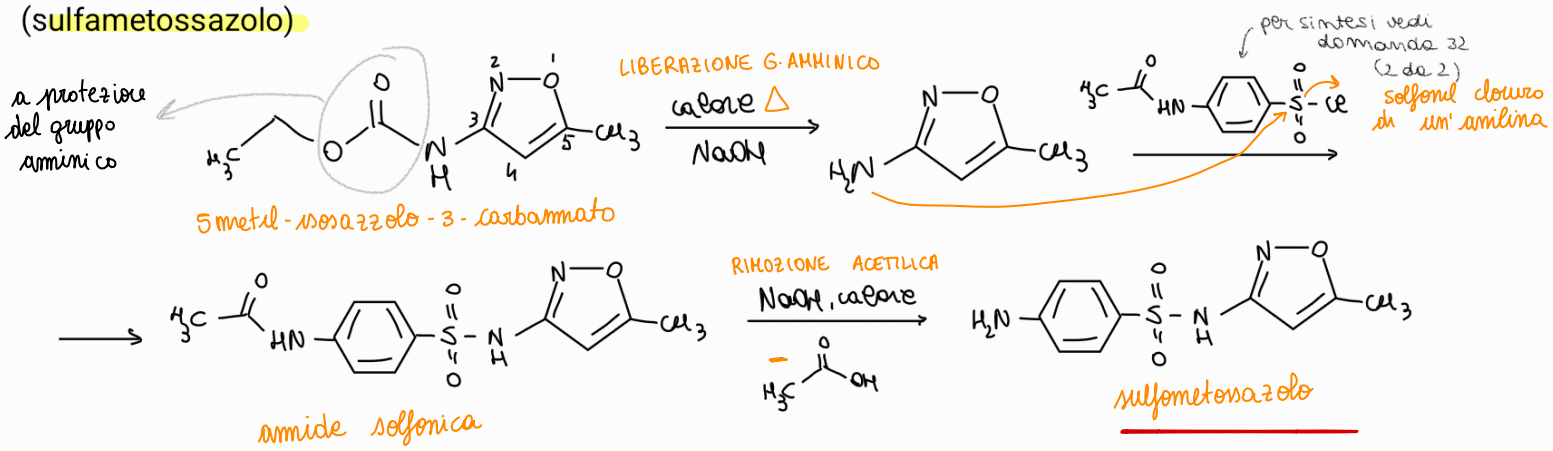




3: Riportare la struttura e la sintesi del Sulfametossazolo descrivendo ogni passaggio



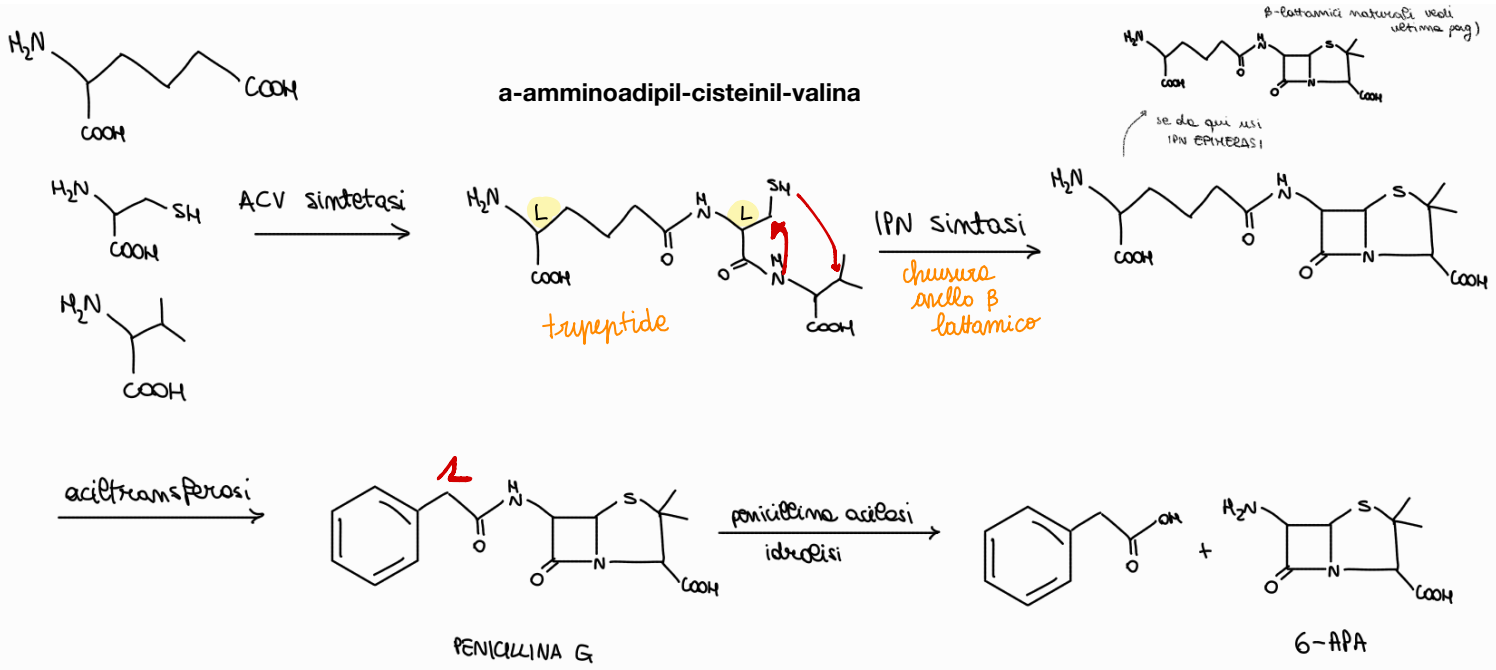
La sintesi di sulfametossazolo prevede diversi step di reazione. Si parte dal 5-metil-isossazolo-3-carbammato che viene riscaldato in acqua bollente in presenza di NaOH: si ottiene 3-ammino-5-metil-isossazolo. Quindi il prodotto della prima reazione viene fatto reagire con acetilsulfanil cloruro per ottenere 3-acetilsulfanilamido-5-metil-isossazolo. Esso riscaldato in una soluzione acquosa di NaOH viene poi raffreddato e acidificato con acido acetico per dare luogo a 3-sulfanilamido-5-metil-isossazolo (sulfametossazolo)



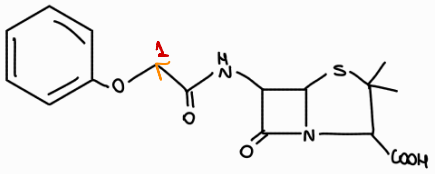
4: Riportare la struttura e lo schema della sintesi della preparazione del 6-ACA e la struttura di una penicillina acido resistente. (Risposta riferita a 6-APA)

. La produzione avviene per fermentazione di funghi del genere Penicillium, ai quali vengono forniti **L-valina, L-cisteina e acido L-α-amminoadipico**. L'enzima ACV-sintetasi catalizza la formazione del tripeptide ACV (α-amminoadipil-cisteinil-valina), mentre l'IPN-sintetasi promuove la ciclizzazione ossidativa che porta alla formazione dell'anello β-lattamico e dell'anello tiazolidinico, ottenendo l'isopenicillina N. Successivamente un'aciltransferasi sostituisce la catena laterale α-amminoadipica e si ottiene la benzilpenicillina (penicillina G). La penicillina G viene quindi sottoposta a idrolisi della catena laterale ad opera della penicillina acilasi, ottenendo il 6-APA, nucleo comune di tutte le penicilline semisintetiche.

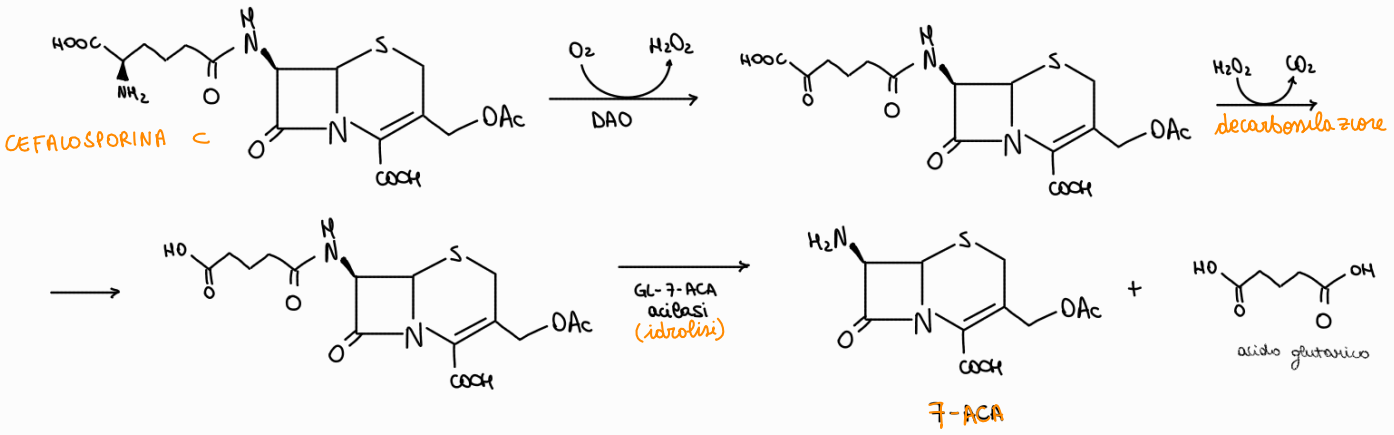
ACV → Isopenicillina N → Penicillina G → idrolisi catena laterale → 6-APA → reacilazione → penicilline semisintetiche



Un esempio di penicillina acido-resistente è la penicillina V che possiede un gruppo elettronattrattore.

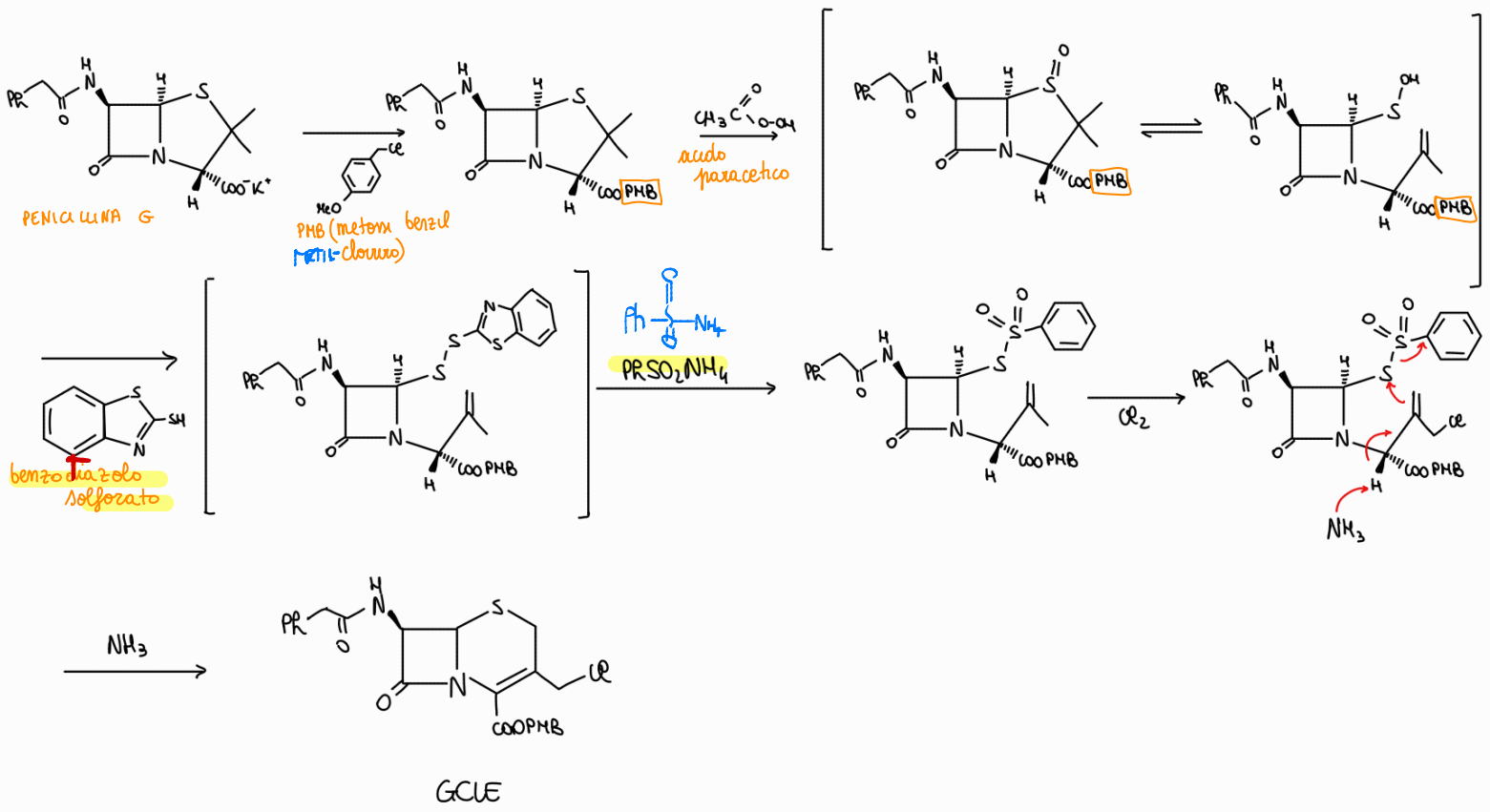


5: Riportare la struttura e lo schema della sintesi della preparazione del 7-ACA con il metodo enzimatico.
La reazione di sintesi del 7-ACA si può ottimizzare raggiungendo una resa del 94% andando ad ossidare l'ammina con l'ossigeno in presenza dell'enzima ossidante DAO (D-amminoacido ossidasi). Quindi si forma acqua ossigenata e la reazione continua rimuovendo anidride carbonica fino all'idrolisi del glutaril-7-ACA.



6: Riportare la struttura e lo schema della sintesi della preparazione del 7-ACA con il metodo chimico GCLE.
Attraverso riduzione trasformiamo la penicillina G in un precursore del 7 ACA che è il GCLE.
Questa sintesi era nata dalla necessità di produrre molto 7-ACA negli anni 2000 dato il successo delle cefalosporine, per cui la classica sintesi a

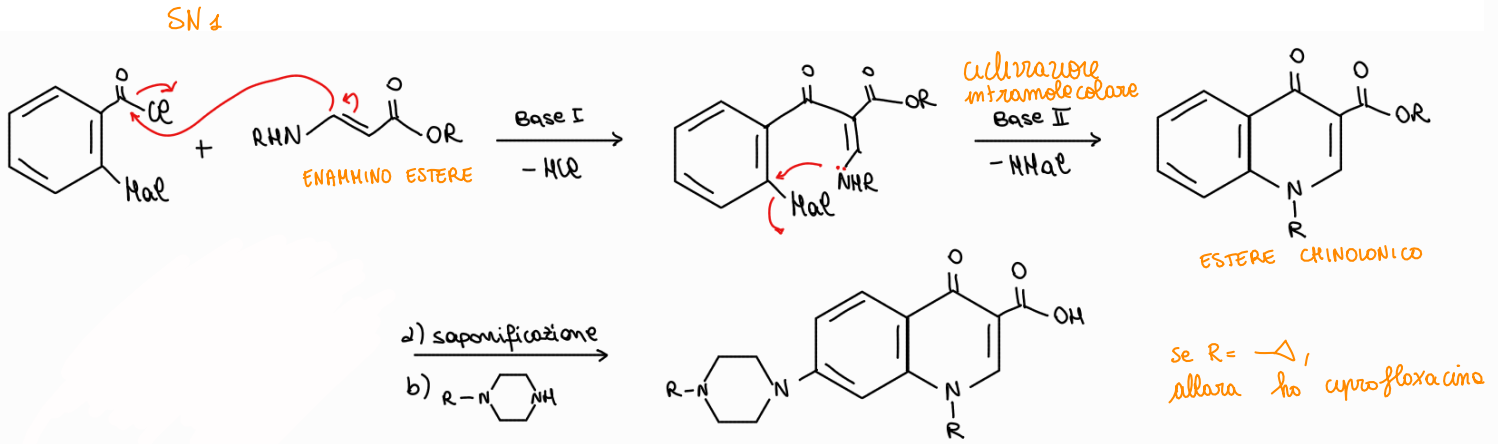
partire da cefalosporina C non bastava più.
Si va quindi a proteggere il gruppo carbossilico della penicillina G con il para-metossibenzilcloruro (PMB) e con una serie di reazioni in presenza del benzodiazolo solforato il ciclo a 5 termini della penicillina si apre per dar luogo al ciclo a 6 termini. È una reazione di allargamento di anello.



7: Riportare la struttura e lo schema della sintesi per la preparazione del nucleo centrale dei chinoloni mediante la reazione di Grohe-Heitzer descrivendone i passaggi con i dettagli dati a lezione.

La reazione di Grohe–Heitzer nasce dalla necessità di migliorare le proprietà farmacocinetiche dei chinoloni e di permettere l'introduzione di sostituenti in N1, difficilmente ottenibili mediante la sintesi di Gould–Jacobs.

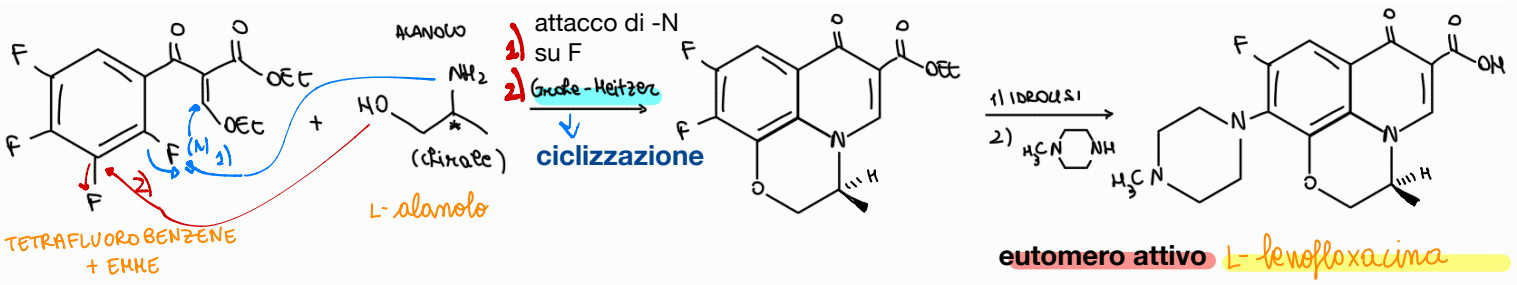
La reazione consiste in una condensazione in **ambiente basico** tra un cloruro benzoilico polialogenato ed un enamminoestere. *L'ambiente basico favorisce la formazione della specie nucleofila e neutralizza l'HCl prodotto durante la reazione*. Si ottiene inizialmente un intermedio acilato che successivamente va incontro a ciclizzazione intramolecolare tramite sostituzione nucleofila aromatica con eliminazione dell'alogeno. La sintesi avviene senza isolamento degli intermedi e permette successivamente l'introduzione del sostituente desiderato in C7, come la piperazina nella Ciprofloxacina.



8: Riportare la struttura e lo schema della sintesi dell'Oflossacina con il Metodo di Chu-Mitscher descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione.

Il metodo di Chu-Mitscher è una variante della sintesi di Gerster-Hayakawa utilizzata per ottenere la levofloxacina tramite sintesi chirale. La differenza principale consiste nell'uso di un reagente chirale, l'L-alanolo, ottenuto dalla riduzione dell'alanina con LiAlH4, che permette di mantenere la chiralità del metile evitando la successiva risoluzione racemica.

La sintesi parte da tetrafluoronitrobenzene attivato con EMME. L'alanolo reagisce tramite doppia condensazione: probabilmente avviene prima l'attacco nucleofilo dell'azoto con eliminazione del fluoro e successivamente la ciclizzazione tipo Grohe-Heitzer che porta al nucleo chinolonico triciclico. Infine si esegue l'idrolisi dell'estere a carbossilico e una sostituzione nucleofila aromatica per introdurre la piperazina/piperidina. Il vantaggio principale del metodo è l'ottenimento selettivo della levofloxacina chirale biologicamente attiva.



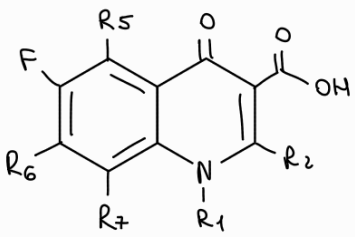
9: Riportare le relazioni struttura-attività 3D della moxifloxacina indicando i punti piu' importanti

L'analisi SAR mira a spiegare le funzioni delle varie porzioni della molecola rispetto alla sua attività e nello specifico la SAR 3D analizza la molecola nello spazio. Nella moxifloxacina i due gruppi carbonilici in posizione 3 e 4 sostengono la formazione di un ponte acqua-Mg2+ mediando le interazioni tra farmaco e enzima, il sostituente in posizione 7 sporge leggermente dal DNA per evitare scontri con le basi e il doppio legame tra 2 e 3 crea un'interazione pi greco con le basi stesse. Queste sono caratteristiche comuni a tutti agli antibatterici chinolonici, ma la peculiarità della moxifloxacina sta nella presenza nelle posizioni 1, 7 e 8 di gruppi non planari che conferiscono una forma a cuneo per sfruttare la tendenza del DNA a essere leggermente distorto nella regione interessata. Inoltre proprio perché le basi non sono completamente parallele il nucleo chinolonico è più facilmente accolto e aiuta gli atomi polari sulle basi ad interagire con l'acqua che a sua volta solvata gli ioni Mg2+.

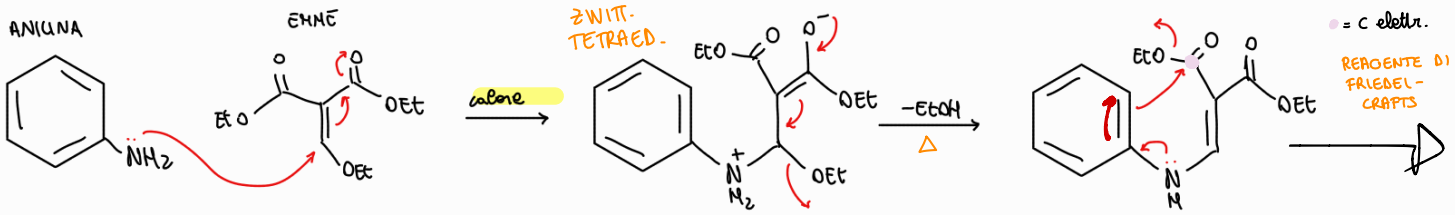
10: Indicare in dettaglio i punti ed i meccanismi che inducono la resistenza ai chinoloni antibatterici

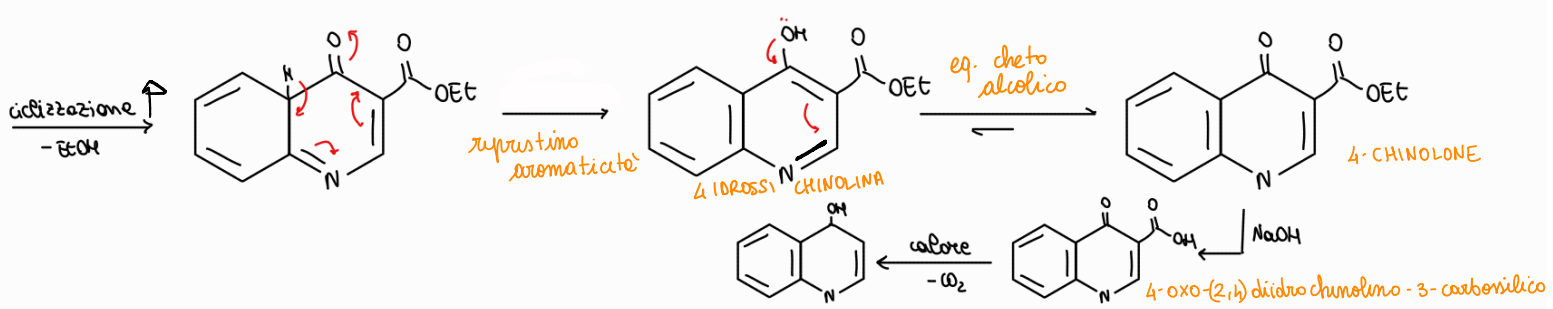
- mutazione genica a livello delle topoisomerasi=SITO attivo, alterato, non lega più i chinoloni
- Mutazione batterica= aumento attività delle pompe di efflusso
- Alterazione membrana batterica (es. Diminuzione porine)
- Trasmissione resistenza batterica (es. plasmidi)
- Cure incomplete
- Ingestione dosi subtossiche di antibiotico attraverso alimentazione = Non uccidono il batterio e ne causano resistenza
- Protezione del target chinolonico= proteine QnR legano intermedio DNA-topoisom.
- Modificazione enzimatica del farmaco(es.acetilazione)

11: Riportare la struttura generale degli antibatterici chinolonici e lo schema della sintesi per la preparazione del nucleo centrale dei chinoloni mediante la reazione di Gould-Jacobs descrivendone i passaggi con i dettagli dati a lezione.



La reazione di Gould-Jacobs consiste nella sintesi del nucleo chinolonico (in particolare 4-oxochinolonico) a partire da anilina o un suo derivato e il composto EMME (etossi metilen malonato di etile). Inizia con l'attacco nucleofilo dell'azoto anilinico al gruppo EMME nel carbonio più elettrofilo; si forma uno zwitterione che con la somministrazione di calore libera etanolo. Quindi il doppio legame molto polarizzato dell'anello aromatico si comporta da nucleofilo nei confronti del carbonio carbonilico attivato per risonanza e l'attacco porta a ciclizzazione con perdita di etanolo. Infine per tautomerizzazione si forma l'anello chinolonico più spostato verso la forma chetonica.





12: Riportare la struttura generale degli antibatterici chinolonici e lo schema della sintesi per la preparazione del nucleo centrale dei chinoloni triciclici mediante la reazione di Gerster-Hayakawa descrivendone i passaggi con i dettagli dati a lezione.

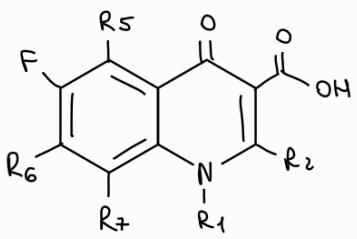
RIPORTARE DOMANDA 1 DA 3 PUNTI

13: Riportare la struttura generale degli antibatterici chinolonici e lo schema della sintesi per la preparazione del nucleo centrale dei chinoloni triciclici mediante la reazione di Chu-Mitscher descrivendone i passaggi con i dettagli dati a lezione.

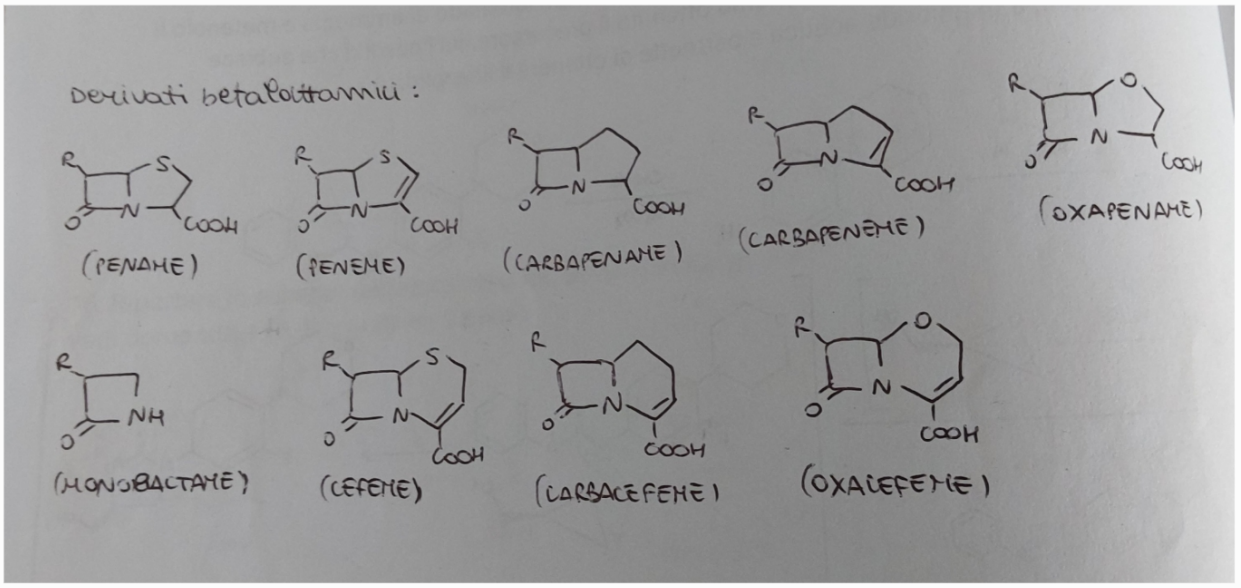
RIPORTARE DOMANDA 8 DA 3 PUNTI

14: Riportare la struttura generale degli antibatterici chinolonici e lo schema della sintesi per la preparazione del nucleo centrale dei chinoloni mediante la reazione di Grohe-Heitzer descrivendone i passaggi con i dettagli dati a lezione.

RIPORTARE DOMANDA 7 DA 3 PUNTI



15: Elencare le classi chimiche dei derivati betalattamici riportandone tutte le strutture base.

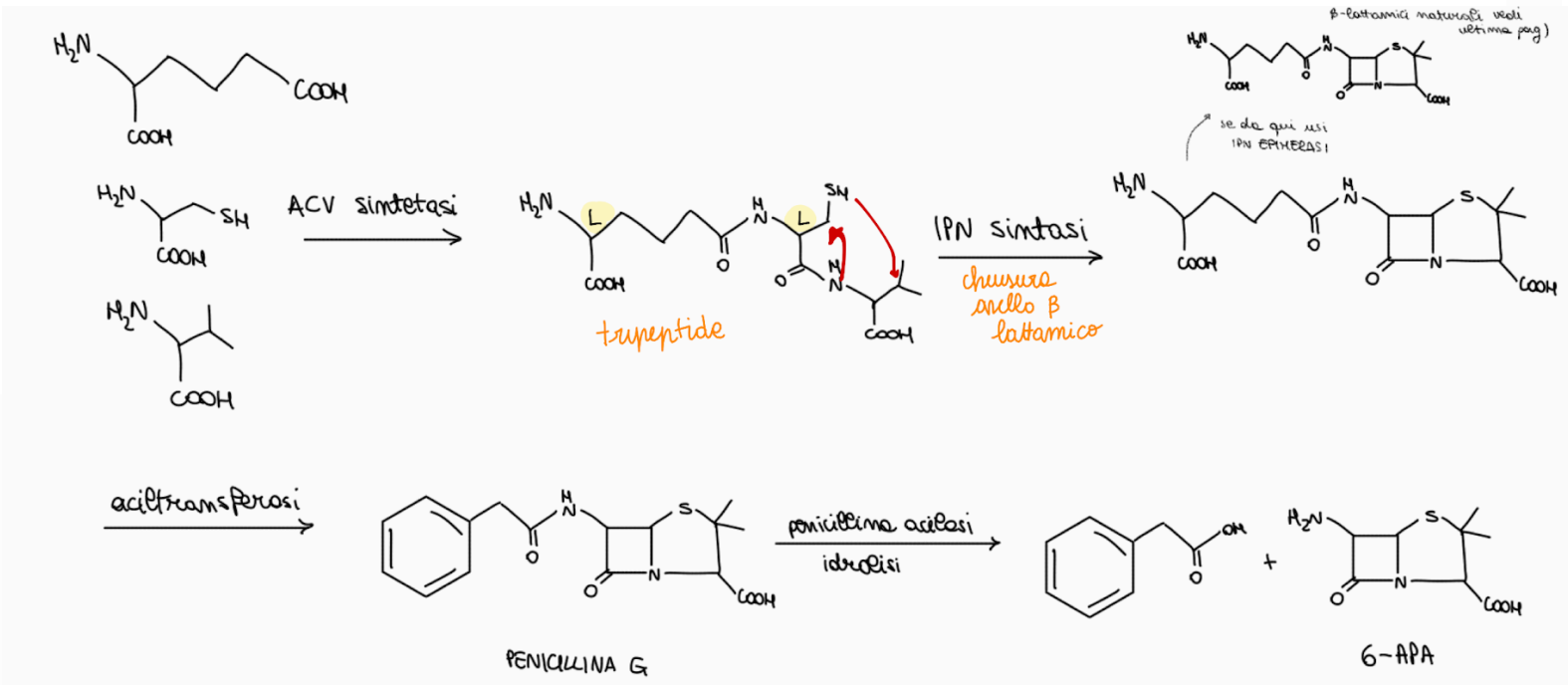


16: Riportare lo schema della biosintesi dei betalattamici naturali.

Vedi domanda 4 (3 domande da 3 punti)

La biosintesi dei β-lattamici naturali avviene nei funghi e parte dalla condensazione di tre amminoacidi: **L-α-aminoadipico**, **L-cisteina** e **L-valina,** catalizzata dall'enzima ACV-sintetasi, con formazione del tripeptide ACV (α-aminoadipil-cisteinil-valina). Successivamente l'enzima isopenicillin N sintetasi (IPNS) catalizza una ciclizzazione ossidativa che porta alla formazione contemporanea dell'anello β-lattamico e dell'anello tiazolidinico, ottenendo isopenicillina N. Da questo intermedio derivano le penicilline naturali mediante sostituzione della catena laterale dell'acido α-aminoadipico con differenti gruppi acilici; ad esempio, in presenza di acido fenilacetico si ottiene la benzilpenicillina (penicillina G). Industrialmente ai funghi vengono forniti i precursori necessari alla fermentazione e la penicillina G prodotta viene successivamente estratta. Dalla penicillina G si può ottenere per idrolisi il 6-APA (acido 6-amminopenicillanico), *nucleo di partenza delle penicilline semisintetiche*. Nella biosintesi delle cefalosporine, invece, l'isopenicillina N subisce un'espansione dell'anello tiazolidinico ad anello diidrotiazinico ad opera della DAOC-sintasi, formando deacetossicefalosporina C, successivamente convertita in cefalosporina C.

ACV → Isopenicillina N → Penicillina G → idrolisi catena laterale → 6-APA → reacilazione → penicilline semisintetiche

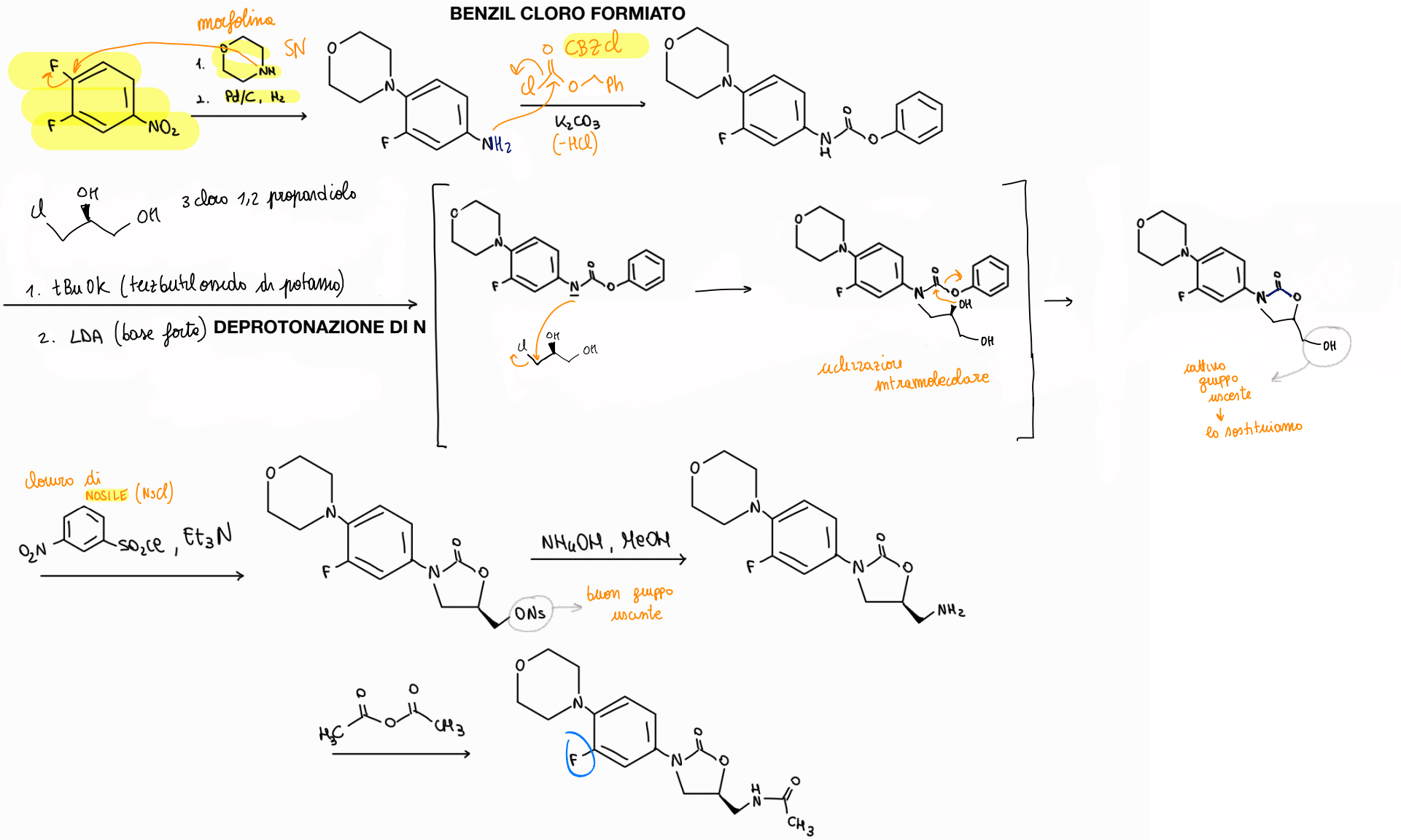


17: Riportare la struttura, lo schema della sintesi del linezolid descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione.

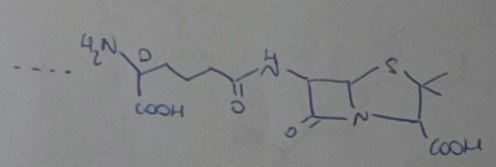
Per la sintesi si parte dal 3,4-difluoronitrobenzene, che reagisce con la morfolina tramite sostituzione nucleofila aromatica, sostituendo il fluoro in para. Il gruppo nitro viene poi ridotto ad ammina mediante idrogenazione catalitica (Pd/C). L'ammina viene protetta con CbzCl e carbonato di potassio per evitare reazioni indesiderate durante la ciclizzazione.

Successivamente il 3-cloro-1,2-propandiolo, in presenza di tBuOK, genera un epossido intermedio; l'azoto del derivato protetto, attivato con LDA, effettua un attacco nucleofilo sull'epossido formando l'anello ossazolidinonico.

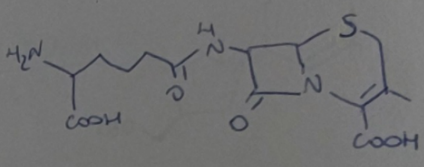
L'ossidrile ottenuto viene trasformato in buon gruppo uscente tramite reazione con meta-nitrobenzensolfonil cloruro (ONsCl); successivamente, trattamento con NH4OH in metanolo sostituisce il gruppo ONs con NH2. Infine, l'ammina subisce acetilazione con anidride acetica, ottenendo il Linezolid.



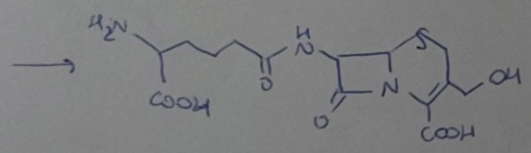
Betalattamici naturali:



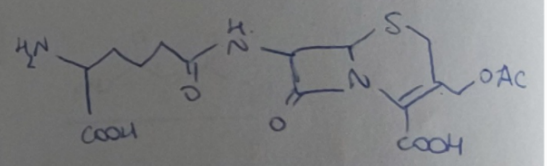
DAOC sintasi →



DAC sintasi →



DAC acetiltransferasi →



CEFALOSPORINA C

↓

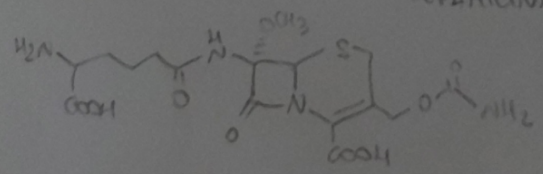
OCDAC

↓

7-idrossi-OCDAC

↓

CEFAMICINA C



========== 2: Antifungini ==========

---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Descrivere in dettaglio il meccanismo di azione e la tossicità degli antifungini azolici.

Gli antifungini azolici agiscono inibendo la biosintesi dell'ergosterolo, analogo del colesterolo umano. L'ergosterolo è fondamentale per mantenere integrità, fluidità e permeabilità della membrana cellulare del fungo.

Il bersaglio molecolare degli azoli è la **14-α-demetilasi del lanosterolo**, enzima appartenente alla famiglia dei citocromi P450, noto come CYP51. Questo enzima catalizza la trasformazione del lanosterolo in 14-desmetil-lanosterolo mediante rimozione ossidativa di un gruppo metilico, step fondamentale nella sintesi dell'ergosterolo.

Dal punto di vista chimico, gli azoli possiedono un anello eterociclico azotato — imidazolico, triazolico o tetrazolico — capace di coordinarsi direttamente con il ferro del gruppo eme presente nel sito attivo del CYP51. Durante il normale ciclo catalitico il ferro emico oscilla tra Fe^{2+} e Fe^{3+} per consentire l'attivazione dell'ossigeno molecolare necessario alla demetilazione del lanosterolo.
L'azolo si lega coordinativamente al ferro emico, [illegible], impedendo il corretto legame e l'attivazione dell'ossigeno molecolare. In questo modo viene bloccata la reazione ossidativa di demetilazione e la sintesi dell'ergosterolo si arresta.

La tossicità degli azoli deriva dal fatto che il CYP51 fungino appartiene alla superfamiglia dei citocromi P450, molto simile ai citocromi umani coinvolti nel metabolismo endogeno ed esogeno. Gli azoli possono quindi interagire anche con citocromi umani, interferendo con il metabolismo di farmaci e altre sostanze e favorendo la formazione di specie reattive dell'ossigeno.

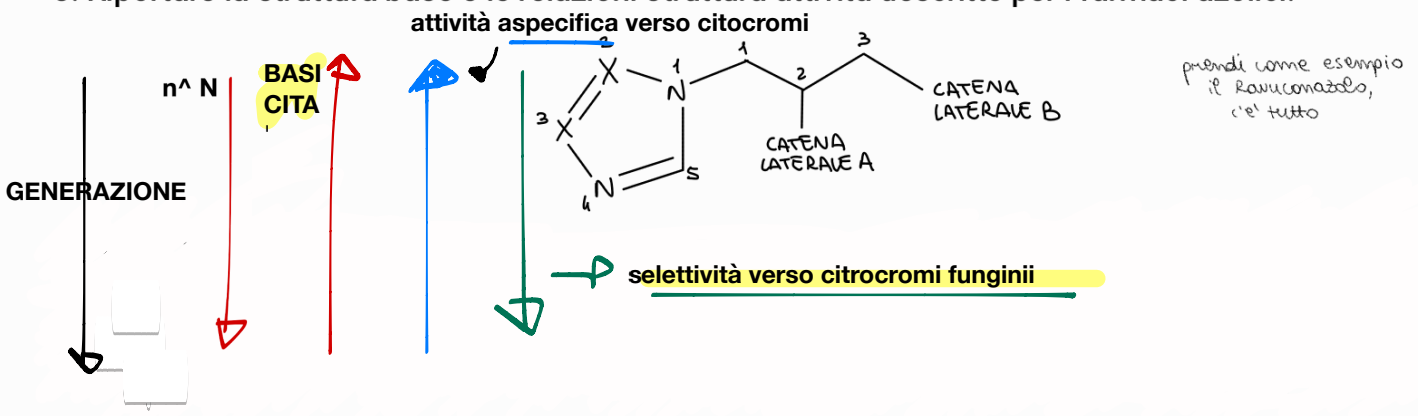
Da ciò derivano i principali effetti collaterali, tra cui * epatotossicità;* rash cutaneo;* prurito;* alterazioni gastrointestinali;* interazioni farmacologiche dovute all'inibizione dei CYP umani.

La selettività verso il fungo è comunque garantita dal fatto che nell'uomo il CYP51 non partecipa alla sintesi dell'ergosterolo, poiché le cellule umane producono colesterolo e non ergosterolo. Questo consente agli azoli di colpire preferenzialmente il metabolismo sterolico fungino.

2: Descrivere i problemi di tossicità collegati con i farmaci antifungini a struttura azolica.

La tossicità dei farmaci antifungini a struttura azolica risiede nella loro capacità di inibire l'enzima 14-alpha-demetilasi che nello specifico è il citocromo CYP51, appartenente alla famiglia del citocromo P450. Il fatto che questo citocromo sia molto simile a quello umano rende questi farmaci tossici per noi e in grado di alterare anche il metabolismo degli alimenti con formazione di specie reattive all'ossigeno; ecco che ne derivano i principali effetti collaterali quali rash cutaneo, brufoli e prurito, tutti legati a un metabolismo anomalo. Un altro aspetto importante è legato alla possibilità che un trattamento con farmaci azolici interferisca con altri farmaci, per questo è importante che il paziente riferisca al medico di essere in politerapia prima di assumere azolici.
Per fortuna una buona selettività nell'azione del farmaco è comunque garantita dal fatto che il nostro citocromo CYP51 non catalizza la stessa reazione che avviene nei funghi perché noi non produciamo lanosterolo, ma colesterolo.

3: Riportare la struttura base e le relazioni struttura-attività descritte per i farmaci azolici.



Gli antifungini azolici presentano una struttura generale costituita da:

* un anello azolico (imidazolo, triazolo o tetrazolo);
* un linker centrale di circa 1-4 atomi;
* due catene laterali aromatiche idrofobiche, indicate come catena A e catena B.

L'anello azolico è il farmacoforo principale: coordina il ferro del gruppo eme della 14-α-demetilasi fungina inibendo la sintesi dell'ergosterolo. La basicità dell'anello influenza attività e tossicità: il tetrazolo, meno basico, interagisce meno con i citocromi umani ed è meno epatotossico.

da 1 a 4 carboni **è - basico quindi - tossico e + specifico**

Il linker centrale collega l'azolo alle porzioni aromatiche e lo orienta spazialmente verso l'eme .
La atomo numero 1 è generalmente un carbonio senza sostituzioni mentre gli atomi 2 e 3 anch'essicarboni sono importanti per la loro chiralitá. Spesso a C2 si lega a un ossidrile che aumenta di molto la potenza perché può formare legami idrogeno con il sito attivo attraverso molecole d'acqua. Il C3 può essere invece sostituito con un metile per aumentare la potenza contro le muffe.

con residui aromatici degli AA: del sito attivo π-π

La catena laterale A è generalmente un fenile alogenato idrofobico che occupa una tasca lipofila dell'enzima e stabilizza il legame tramite interazioni idrofobiche e π-π stacking. L'anello può essere sostituito su tutti i carboni tranne su C3 e C6, se i gruppi sostituenti sono più grandi del cloro(in quel caso si avrebbero scontri isterici sfavorevoli). Se in C2 e C4 si aggiunge il fluoro si aumenta la potenza.

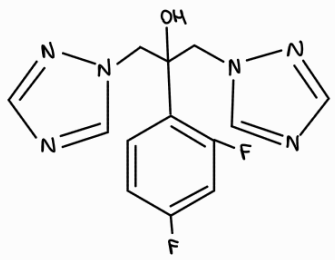
es. fluconazolo

La catena laterale B è simile al gruppo legante l'eme(gruppo azolico). Garantisce selettività farmacocinetica, solubilità e potenza.

Esempio rappresentativo: Ravuconazole.

questo inoltre aumenta la selettività perchè garantisce interazioni di VdW con il canale idrofobico del CYP51 in cui l'azolo deve passare x raggiungere il ferro

4: Riportare la struttura base e le relazioni struttura-attività descritte per i farmaci simili al fluconazolo.



L'analisi SAR del fluconazolo, dunque dei farmaci con struttura simile ad esso mette in evidenza importanti aspetti:
- un triazolo determina elevata selettività, elevata stabilità metabolica e riduce il metabolismo di primo passaggio **LEGAME CON FERRO**
- l'altro triazolo, quello non legato al ferro, ha un'elevata attività, minimizza il legame con le proteine sieriche e aumenta la solubilità in acqua nonché le proprietà farmacocinetiche
- il gruppo OH aumenta l'attività, minimizza anch'esso il legame con le proteine sieriche e aumenta la solubilità in acqua e le proprietà farmacocinetiche
- i due fluori aumentano l'attività e la selettività. Aumentano anche la stabilità metabolica

canale idrofobico del CYP51

5: Descrivere le generalità sulle micosi ed indicare le classi di farmaci usati nei confronti dei funghi patogeni per l'uomo.

Per micosi si intendono le infezioni causate da funghi patogeni per l'uomo. I funghi sono organismi eucariotici caratterizzati dalla presenza di una membrana contenente ergosterolo e di una parete cellulare contenente chitina e glucani, elementi assenti nelle cellule umane e quindi sfruttati come target farmacologici. Generalmente i funghi attaccano il corpo nelle parti meno vascolarizzate, come ad esempio piedi, cute e unghie (onicomicosi), ed esistono addirittura infezioni fungine che possono diventare sistemiche e condurre il paziente alla morte. Le micosi possono essere superficiali, cutanee, sottocutanee e sistemiche. Le infezioni fungine sistemiche diventano molto pericolose soprattutto nei pazienti immunodepressi o immunocompromessi, come ad esempio i malati di cancro o di AIDS.

I farmaci attualmente utilizzati si dividono in diverse classi di antifungini:
* azoli → inibizione sintesi ergosterolo;
* polieni → legame all'ergosterolo;
* echinocandine → inibizione sintesi glucani;
* allilammine → inibizione squalene epossidasi; (ergosterolo)
* morfoline → inibizione sintesi ergosterolo;
* antimetaboliti → inibizione sintesi acidi nucleici.

6: Descrivere i meccanismi che inducono resistenza agli antifungini azolici

I funghi possono sviluppare resistenza agli azoli attraverso diversi meccanismi, spesso combinati tra loro. Il bersaglio degli azoli è la 14-α-demetilasi fungina (CYP51), codificata principalmente dal gene ERG11.

I principali meccanismi di resistenza sono:
1. **Sovraespressione del target**
   Il fungo aumenta la produzione della 14-α-demetilasi mediante mutazioni di fattori trascrizionali come UPC2 o tramite aneuploidie che aumentano il numero di copie del gene ERG11. In questo modo la quantità di enzima supera la capacità inibitoria del farmaco.
2. **Mutazioni del target enzimatico**
   Mutazioni puntiformi in ERG11 modificano il sito di legame dell'azolo riducendo l'affinità tra farmaco e CYP51.
3. **Up-regulation delle pompe di efflusso**
   Il fungo aumenta l'espressione di trasportatori di membrana come CDR1 e MDR1, che espellono il farmaco dalla cellula diminuendone la concentrazione intracellulare. Questo fenomeno deriva spesso da mutazioni dei fattori trascrizionali TAC1 e MRR

- **ABC transporters (Cdr1, Cdr2)**
- **MFS transporter (Mdr1)**

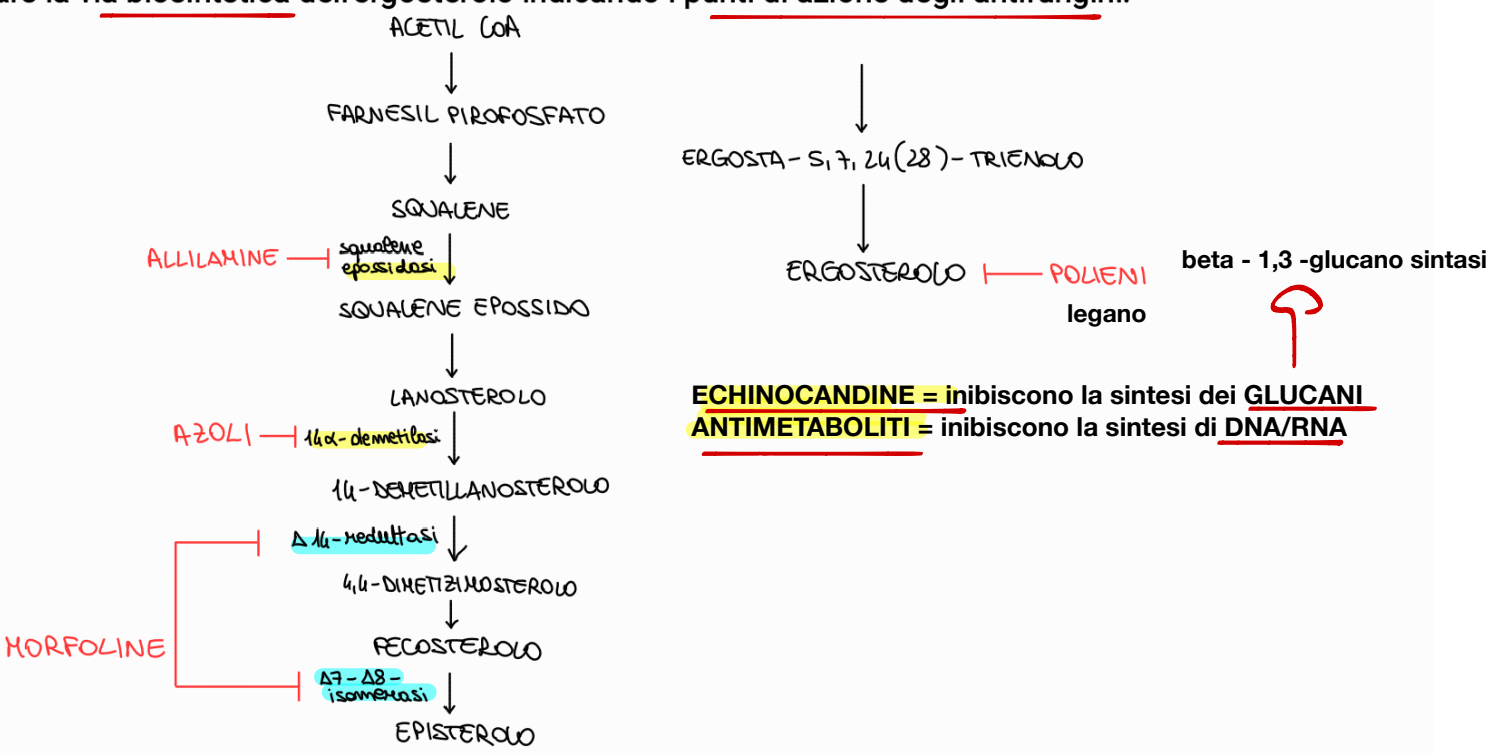
TAC1 → CDR1/CDR2, MRR1 → MDR1

I casi clinicamente più rilevanti di resistenza agli azoli si osservano soprattutto in specie di Candidiasis e nei funghi del genere Aspergillosis, spesso a causa dell'uso prolungato o diffuso degli antifungini azolici.

7: Elencare le classi di farmaci antifungini
Le classi di farmaci antifungini sono: azoli, polieni, echinocandine, allilamine, morfoline e antimetaboliti.

---------- 2 Domande da 2 punti ----------

1: Riportare la via biosintetica dell'ergosterolo indicando i punti di azione degli antifungini.

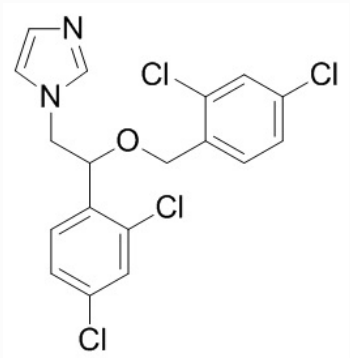


2: Riportare almeno una struttura chimica per ogni classe di farmaci antifungini incontrati nel corso

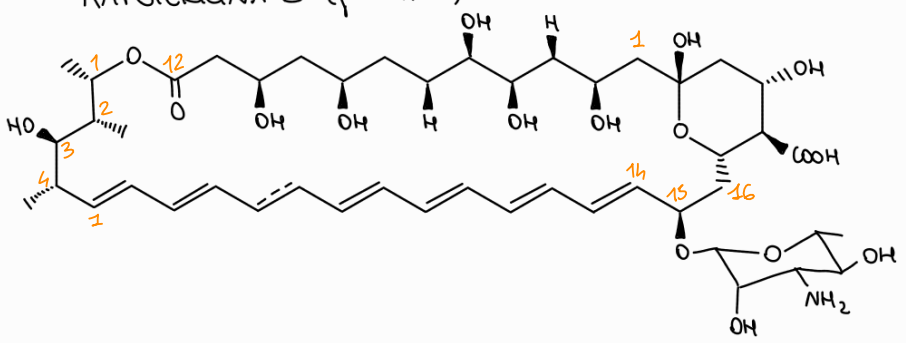
\ **RIPORTARE DOMANDA 3 DA 2 PUNTI** ti)

3: Riportare la struttura di un esempio per le seguenti classi di farmaci: Azolici, Polienici, Allilammine, Morfoline, Antimetaboliti

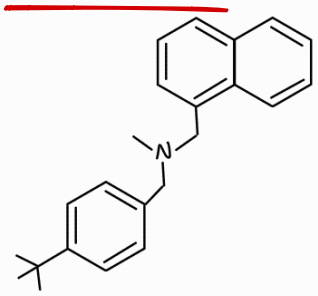
MICONAZOLO (azolici)



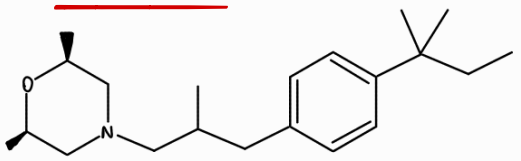
AMFOTERICINA B (polienici)



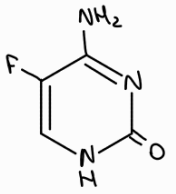
BUTENAFINA (allilammine)



AMOROLFINA (morfoline)



5-FLUCITOSINA (antimetaboliti)



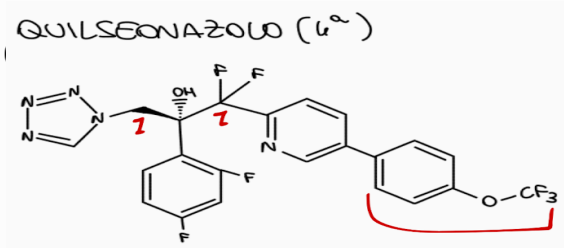
4: Descrivere il meccanismo di azione e le relazioni struttura attività generiche e gli eventuali effetti collaterali noti degli antifungini azolici e riportare la struttura di almeno un farmaco di cui non è richiesta la sintesi nel programma.

Per le SAR vedi domanda 3 (3^ Domanda da 1 punto).

tu del futuro; inviami anche la domanda 3 **1 punto**

La tossicità dei farmaci antifungini a struttura azolica risiede nella loro capacità di inibire l'enzima 14-alpha-demetilasi che nello specifico è il citocromo CYP51, appartenente alla famiglia del citocromo P450. Il fatto che questo citocromo sia molto simile a quello umano rende questi farmaci tossici per noi e in grado di alterare anche il metabolismo degli alimenti con formazione di specie reattive all'ossigeno; ecco che ne derivano i principali effetti collaterali quali rash cutaneo, brufoli e prurito, tutti legati a un metabolismo anomalo. è possibile che un trattamento con farmaci azolici interferisca con altri farmaci, per questo è importante che il paziente riferisca al medico di essere in politerapia prima di assumere azolici.

Un esempio di farmaco azolico è il

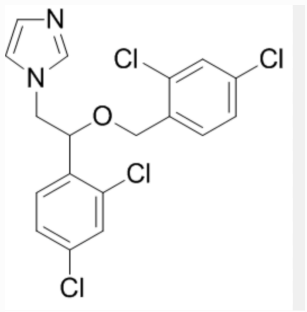


5: Descrivere il meccanismo di azione e le relazioni struttura attività generiche del fluconazolo.

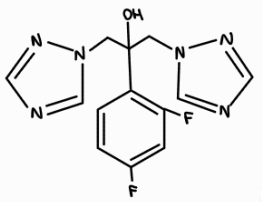
INVIARE DOMANDA 1^ DA 1 PUNTO + DOMANDA 4^ DA 1 PUNT0

6: Riportare la struttura di un antifungino azolico per ognuna delle prime tre generazioni.

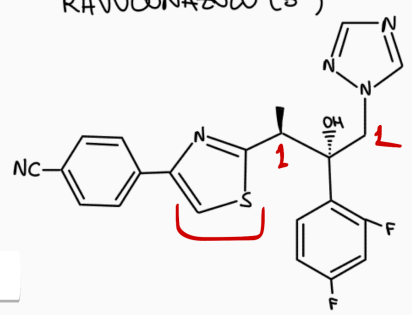
MICONAZOLO (1ª)



FLUCONAZOLO (2ª)



RAVUCONAZOLO (3ª)



7: Descrivere i meccanismi di resistenza agli antifungini.

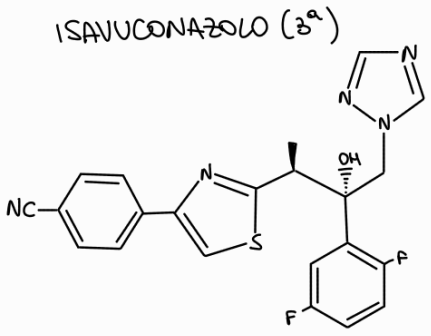
I funghi possono essere intrinsecamente resistenti ad alcune classi di antifungini, ma più frequentemente sviluppano resistenza acquisita attraverso quattro principali meccanismi:

1. **Sovraespressione del target**
   Il fungo aumenta la produzione dell'enzima o della proteina bersaglio del farmaco, riducendo l'efficacia dell'inibizione. Questo meccanismo è tipico degli azoli, dove viene sovraespresso il gene ERG11, codificante la 14-α-demetilasi.
2. **Mutazioni del target**
   Mutazioni genetiche modificano la struttura del bersaglio molecolare impedendo il corretto legame del farmaco. Negli azoli muta ERG11, mentre nelle echinocandine muta il gene FKS, che codifica la β-(1,3)-glucano sintasi coinvolta nella sintesi della parete fungina.
3. **Aumento delle pompe di efflusso**
   Il fungo sovraesprime trasportatori di membrana che espellono il farmaco dalla cellula, diminuendone la concentrazione intracellulare. Questo fenomeno è particolarmente importante nella resistenza agli azoli.
4. **Riduzione dell'accesso al target**
   Alcuni funghi modificano la composizione della membrana sostituendo o riducendo l'ergosterolo bersaglio. Questo meccanismo è tipico dei polieni, che così non riescono più a legarsi efficacemente alla membrana fungina.

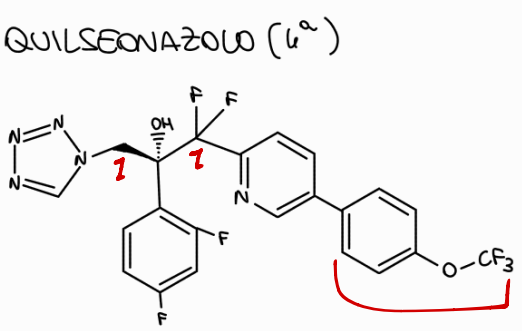
I casi più rilevanti di resistenza clinica si osservano soprattutto in funghi del genere Candidiasis e Aspergillosis.

8: Riportare la struttura di un antifungino azolico per la terza e la quarta generazione.

ISAVUCONAZOLO (3ª)



QUILSEONAZOLO (4ª)

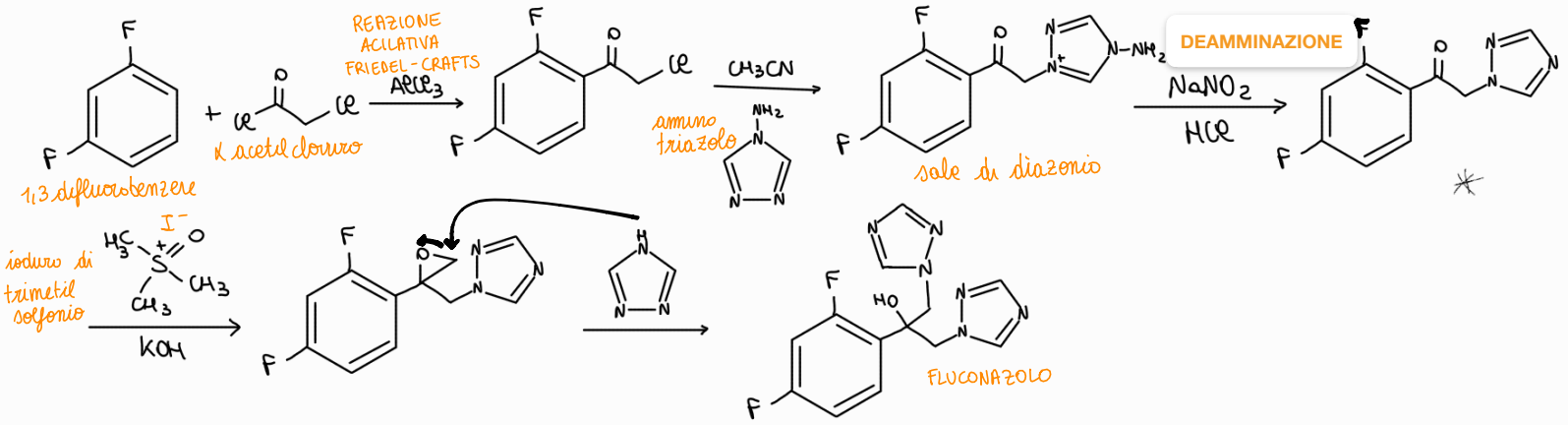


---------- 3 Domande da 3 punti ----------

1: Riportare la struttura e lo schema della sintesi del Fluconazolo descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione.

Si parte dall'1,3-difluorobenzene e lo si fa reagire con alpha-cloro acetil cloruro e in presenza di AlCl3 avviene una Friedel Crafts, sapendo che la reattività è maggiore in posizione orto e para. Quindi si fa

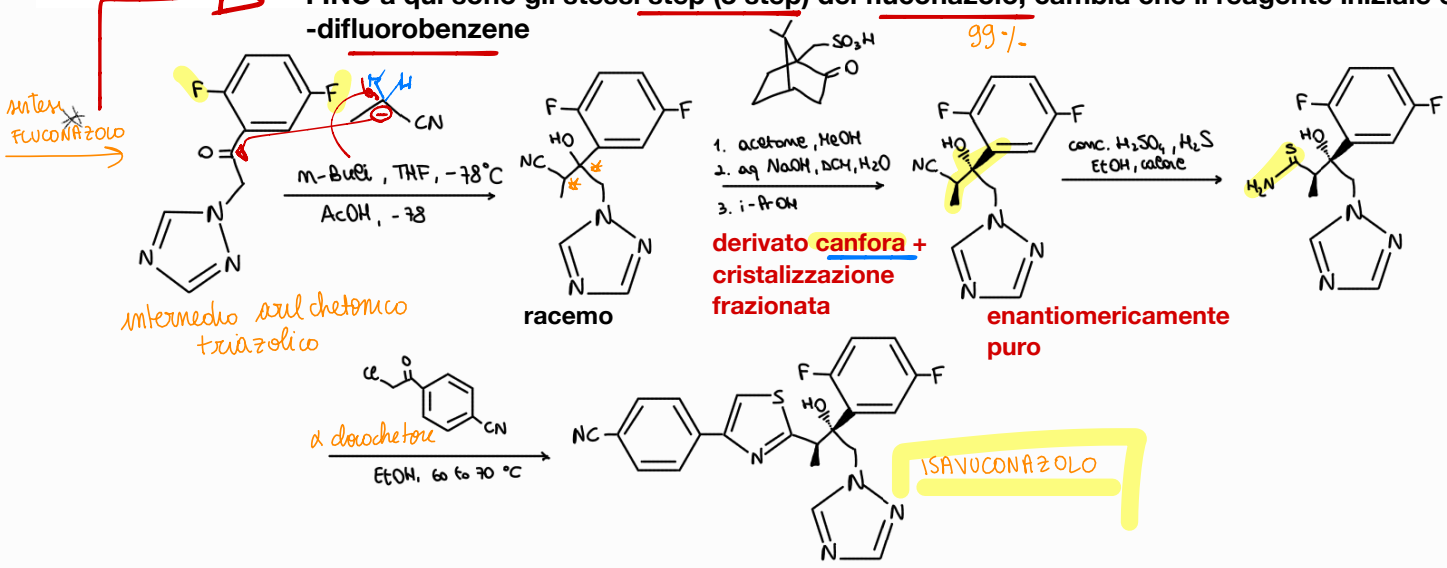
reagire con l'amminotriazolo e cianometano, dove il gruppo amminico protegge l'N-4, il più reattivo. Questa reazione avviene con riflusso e dura 16 ore. Poi si fa reagire con NaNO2 in HCl e si rimuove il gruppo protettivo. A questo punto con la reazione di Corey-Chaykovsky si fa reagire il composto ottenuto con ioduro di trimetilsolfossonio che permette di ottenere un epossido intermedio, che si aprirà a seguito della reazione con il triazolo libero, ottenendo fluconazolo.



2: Riportare la struttura e la sintesi dell'Isavuconazolo descrivendone ogni passaggio

La sintesi parte da un intermedio aril-chetonico triazolico, fatto reagire con etilnitrile in presenza di BuLi in THF. Il butil-litio genera il carbanione strappando 1H al C in alpha e attacca il carbonile formando un alcol terziario nitrilico con due centri chirali.
Il prodotto si ottiene come miscela stereoisomerica; la separazione avviene tramite cristallizzazione frazionata sfruttando la diversa solubilità dei sali che ottengo con un derivato chirale della canfora(composto chirale enantiomericamente puro). Così separo selettivamente l'enantiomero desiderato.
Successivamente il nitrile viene convertito in tioammide mediante H_2S in ambiente anidro. La tioammide reagisce poi con un α-clorochetone dando una condensazione con ciclizzazione che porta alla formazione dell'anello tiazolico. La cristallizzazione frazionata porta al 99% di eccesso enantiomerico.

FINO a qui sono gli stessi step (3 step) del fluconazolo; cambia che il reagente iniziale è l'1,4 -difluorobenzene



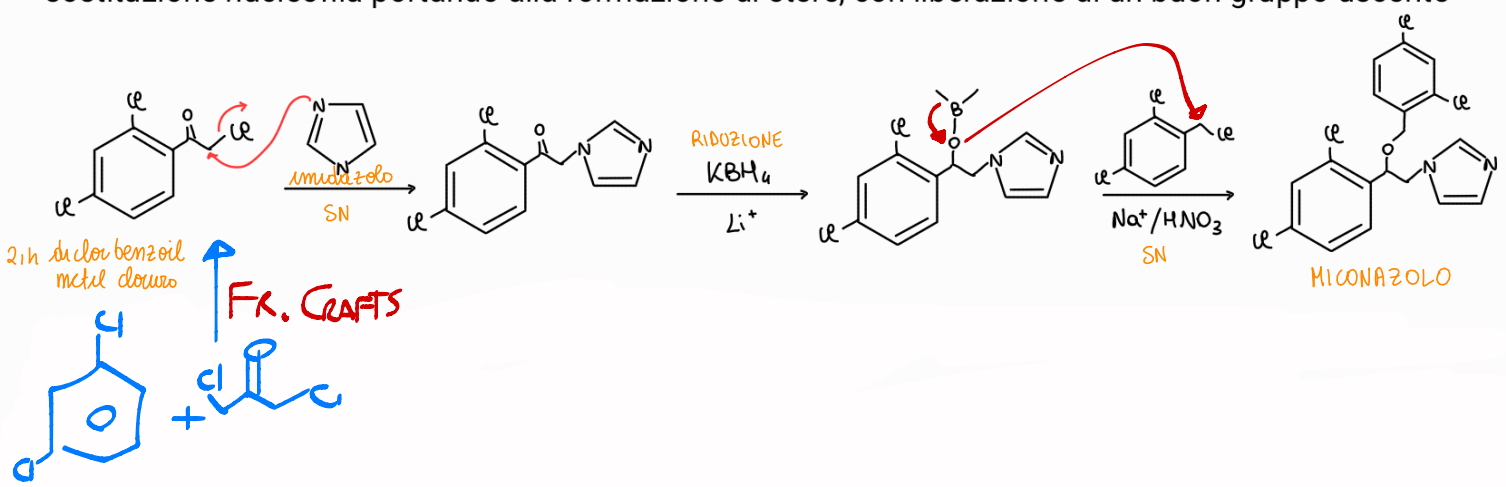
3: Riportare la struttura di un esempio per ognuna delle diverse classi di antifungini visti e listati nel programma.

mandare domanda 3^ da 2 punti

4: Riportare la struttura e lo schema della sintesi del Miconazolo descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione.

Si parte dal 2,4-diclorobenzoilmetilcloruro (ottenuto tramite una Friedel-Crafts tra il 3-clorobenzene e il 2-cloroacetilcloruro) e lo si fa reagire con imidazolo che con il suo azoto attacca il carbonio in alfa al gruppo carbonilico e la sostituzione nucleofila fa uscire il cloro. Poi il carbonile viene ridotto con potassio boro idruro in metanolo o THF (non si utilizza litio alluminio idruro perché la formazione di OH-

romperebbe il benzene). A questo punto si aggiunge 2,4-diclorobenzilcloruro che esegue una sostituzione nucleofila portando alla formazione di etere, con liberazione di un buon gruppo uscente



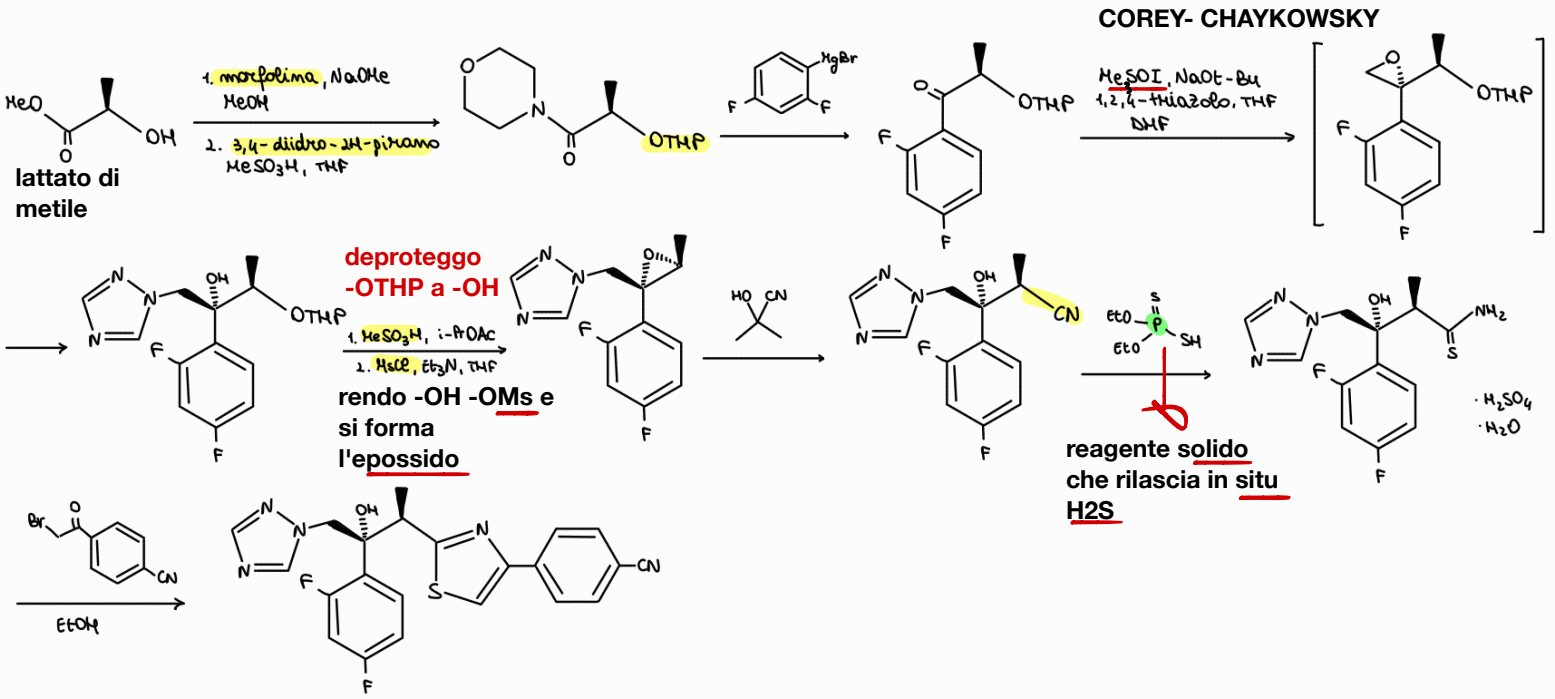
6: Riportare la struttura e lo schema della sintesi del Ravuconazolo descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione.

La sintesi parte dal lattato di metile, che in etanolo reagisce con morfolina formando l'ammide; l'OH viene poi protetto con 3,4-diidropirano per evitare reazioni collaterali nei passaggi successivi.

Successivamente un reattivo di Grignard trasforma l'ammide nel chetone, che viene convertito in ossirano tramite trimetilsolfonio ioduro. L'ossirano viene aperto dal 1,2,4-triazolo formando il tipico alcol triazolico dei derivati tipo fluconazolo, senza necessità di proteggere gli azoti del triazolo.

Dopo deprotezione dell'OH si forma un nuovo ossirano, che reagisce con una cianoidrina introducendo il gruppo ciano utile per l'allungamento della catena laterale. Il nitrile viene poi convertito selettivamente in tioammide mediante rilascio controllato di H_2S in situ, perché la tioammide servirà come precursore diretto dell'anello tiazolico finale.

Infine la tioammide reagisce con para-ciano-α-bromoacetofenone formando il tiazolo terminale e portando al Ravuconazolo finale.



5: Riportare la struttura e lo schema della sintesi del Ketoconazolo descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione.

Il Ketoconazolo è un antifungino azolico la cui sintesi si basa sulla preparazione separata di due sintoni principali che vengono successivamente uniti per ottenere il composto finale.

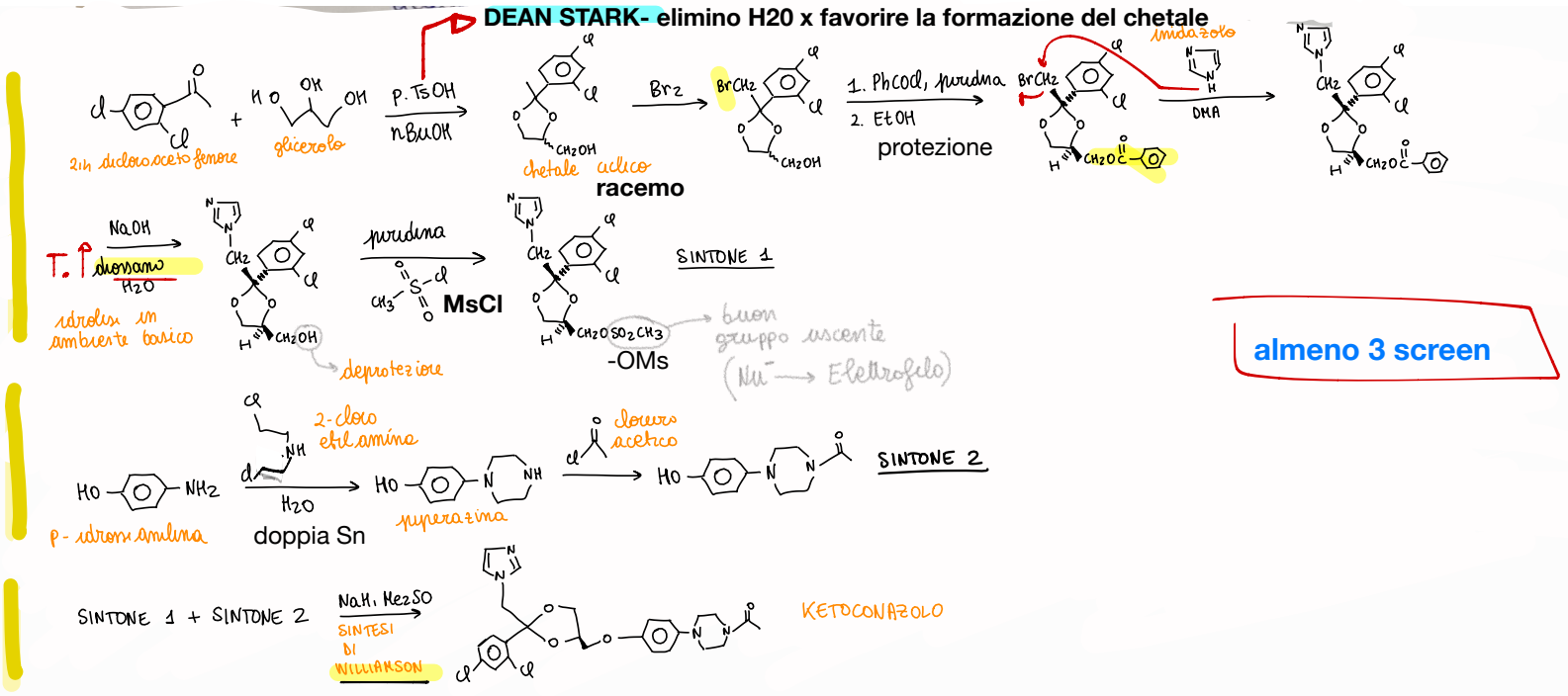
La sintesi del sintone 1 parte dal 2,4-dicloroacetofenone, ottenuto mediante Friedel-Crafts tra 1,3 diclorobenzene e acetilcloruro. Il chetone reagisce con glicerolo formando un chetale ciclico dioxolanico in miscela racemica. Successivamente si esegue una bromurazione in posizione benzilica e l'alcol viene temporaneamente protetto con benzoilcloruro.

Si introduce quindi l'imidazolo tramite sostituzione nucleofila sul carbonio benzilico legato al bromo, in dry DMA e ambiente anidro. Successivamente si rimuove il gruppo protettivo mediante idrolisi basica in diossano altobollente liberando l'alcol, che viene poi attivato come gruppo uscente tramite metansolfonilcloruro in piridina, invertendone la reattività da nucleofilo a elettrofilo. Si ottiene così il sintone 1 attivato.

Il sintone 2 viene preparato separatamente a partire dalla para-idrossianilina, fatta reagire con bis(2-cloroetil)ammina, con formazione della piperazina tramite doppia sostituzione nucleofila intramolecolare e liberazione di HCl. Successivamente il derivato viene acetilato ottenendo il sintone 2 definitivo, corrispondente alla catena laterale B del Ketoconazolo.

Infine i due sintoni vengono uniti mediante una sintesi di Williamson: il gruppo fenolico del sintone 2 reagisce con il gruppo metilenico attivato del sintone 1 formando un etere e portando alla formazione del Ketoconazolo finale.

Il meccanismo di azione del Ketoconazolo consiste nell'inibizione della lanosterolo 14α-demetilasi fungina (CYP51), un citocromo P450 coinvolto nella biosintesi dell'ergosterolo. L'azoto dell'imidazolo coordina il ferro dell'eme dell'enzima bloccando la demetilazione del lanosterolo e causando alterazione della membrana cellulare fungina..



========== 3: Antitubercolari ==========

---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Che cosa si intende per strategia DOTS nella terapia antitubercolare?

La strategia DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) è stata introdotta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per seguire i pazienti affetti da tubercolosi ed evitare lo sviluppo di ceppi resistenti. Consiste in un sistema di monitoraggio dell'andamento della malattia, con esami di controllo e garanzia della fornitura dei farmaci, il che la rende una strategia organizzativa complessa e costosa. Il cuore della strategia è rappresentato dalla scelta ponderata dei farmaci da somministrare. L'obiettivo è completare il trattamento in circa 6-8 mesi e impedire che una terapia irregolare selezioni ceppi resistenti. Dopo gli anni '90, infatti, la resistenza è diventata un problema crescente, passando da ceppi resistenti a singoli farmaci a forme di tubercolosi multiresistente, come la MDR-TB.

MDR-TB (multi- drug resistent) - XDR-TB (extensively drug resistent) - TDR-TB (totally drug resistent); 18-36 mesi terapia normale

2: Descrivere il problema connesso con la selezione di ceppi resistenti MDR e XDR.

Il punto chiave è che l'uso scorretto dei farmaci non causa solo fallimento terapeutico immediato, ma favorisce la selezione e diffusione di ceppi sempre meno trattabili.

Se la terapia non è controllata, viene interrotta precocemente, assunta male o condotta con combinazioni inefficaci, si esercita una pressione selettiva: i micobatteri sensibili vengono eliminati, mentre sopravvivono quelli dotati di meccanismi di resistenza, che diventano progressivamente prevalenti.

almeno 2

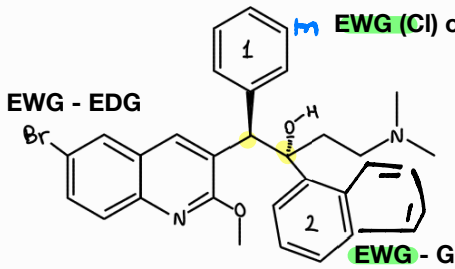
tutta la 1 linea + 1 di seconda

I ceppi MDR-TB sono resistenti ai principali farmaci di prima linea, soprattutto isoniazide e rifampicina, e richiedono quindi farmaci di seconda linea e trattamenti molto più lunghi, anche di 24–30 mesi. I ceppi XDR-TB sono ancora più gravi, perché la resistenza coinvolge anche farmaci di seconda linea, rendendo necessario il ricorso a molecole di terza linea o non propriamente antitubercolari, spesso più tossiche, costose o addirittura non approvate. Nei casi estremi si arriva ai ceppi TDR, resistenti quasi a tutti i farmaci disponibili.

La resistenza può dipendere da ridotta permeabilità, pompe di efflusso, modificazioni del pH, mutazioni del DNA, alterazione del target proteico o mancata attivazione di profarmaci come isoniazide e pirazinamide.

passare da farmaci di 1 linea a farmaci di 2/3 linea significa passare a terapie + lunghe e tossiche

3: Descrivere le relazioni struttura attività basate sulla bedaquilina includendone la struttura base.



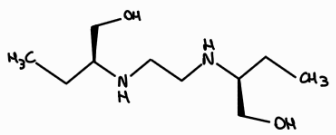
EWG - GRUPPI INGOMBRANTI

- Anello chinolinico: la presenza di un atomo di bromo in posizione 6 e di un metossile in posizione 2 sono fondamentali per l'attività antimicobatterica e una loro omissione è deleteria. Si è visto che sostituire il bromo con un gruppo alchilico o arilico determina un'attività leggermente migliore contro M. smegatis. Sono tollerati i gruppi elettron-donatori e l'attività è mantenuta in aggiunta del fluoro e aumenta con il cloro.
- Anello fenilico (1): la presenza di un atomo di cloro nella posizione meta è preferibile rispetto a orto e para. Sono tollerati gruppi donatori o attrattori di elettroni, ma l'aggiunta di un gruppi alchilici riduce l'attività antimicobatterica di 10 volte
- Anello fenilico (2): se questo anello presenta un sostituente alchilico la sua attività antimicobatterica si riduce di 10 volte. Si è visto che aggiungere gruppi ingombranti come il gruppo naftile produce composti potenti e ciò ha suggerito che il sito di legami accetti derivati lipofili. Al contrario l'introduzione di un

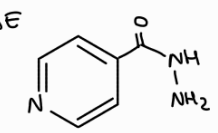
eteroatomo non è ben tollerata e porta a citotossicità. Il secondo anello fenilico tollera l'aggiunta di sostituenti attrattori di elettorni e l'aggiunta di fluoro in orto genera un composto potente
- I centri chirali devono essere (R,S) (S,R) mostrando un'attività 10 volte maggiore di (S,S) (R,R)
- Il gruppo amminico basico favorisce la solubilità e mantiene l'attività. Qualora il gruppo fosse meno basico l'attività diminuirebbe
- Modificare la lunghezza della catena laterale (il link con con il gruppo amminico) aumenta la citotossicità man mano che aumenta la lipofilia dei derivati

4: Indicare almeno tre dei farmaci di prima linea, riportare anche la struttura chimica di almeno uno dei tre.
Alcuni farmaci di prima linea sono: isoniazide, rifampicina, capreomicina e etambutolo pirazinamide

ETAMBUTOLO
(non serve)

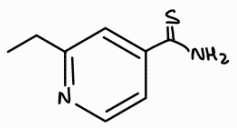


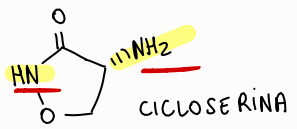
ISONIAZIDE



5: Indicare almeno tre dei farmaci di seconda linea, riportare anche la struttura chimica di almeno uno dei tre.
Tre farmaci di seconda linea sono: protionamide,etionamide e cicloserina

ETIONAMIDE



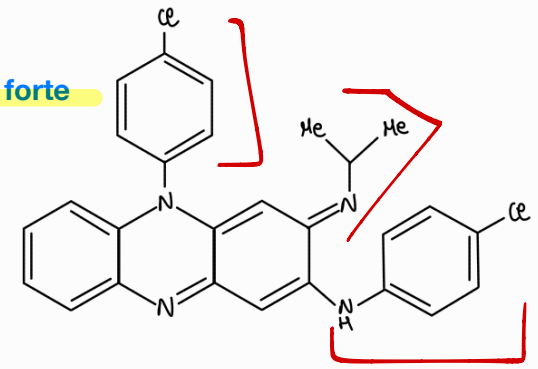


CICLOSERINA

6: Descrivere i criteri per la realizzazione di un farmaco antitubercolare.
Un nuovo farmaco antitubercolare deve:
-avere **buon profilo di sicurezza**, perché la terapia può essere lunga;
-consentire trattamenti **più brevi, efficaci ed economici**, soprattutto nella MDR-TB;
-**agire su nuovi target molecolari**, per superare ceppi MDR e XDR;
-essere **attivo** anche **su ceppi resistenti** ai farmaci già disponibili;
-essere **compatibile con terapie antiretrovirali**, nei pazienti con coinfezione HIV/TB;
-**avere poche interazioni farmacologiche** con altri antitubercolari;
-possedere **buone proprietà farmacocinetiche**, raggiungendo concentrazioni efficaci nel sito d'infezione.
Sono inoltre fondamentali una diagnosi accurata e lo screening delle resistenze, per scegliere correttamente la terapia.

---------- 2 Domande da 2 punti ----------
1: Riportare la struttura e descrivere le relazioni struttura attività per la clofazimina

non so niente; bleah;
se mi esce starò bestemmiando forte
RISULTA QUINDI MOLTO IMPORTANTE COPIARLA

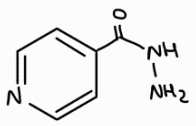


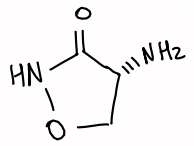
La clofazimina è un farmaco che attività anti lebbra, che è caduto in disuso ma è stato poi rivalutato contro la tubercolosi. Non si conosce il meccanismo specifico che gli permette di funzionare, si sa solo che produce ROS.

- Nucleo**FENAZINICO** essenziale per attività
- Para cloro anilina posso rimpiazzare con piridile ma dimuisce lipofilia e attività → **sostituenti EWG come questi aumentano l'attività anti-TB**
- Para cloro benzene importante per attività
- Gruppo isopropilamminico per proprietà anfipatiche

2: Riportare la struttura chimica di almeno un farmaco di prima scelta, uno di seconda scelta e uno di terza scelta per la terapia antitubercolare.

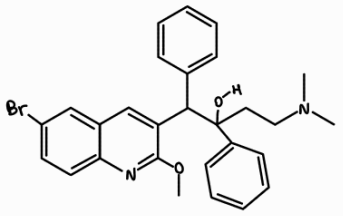
ISONIAZIDE (1ª)



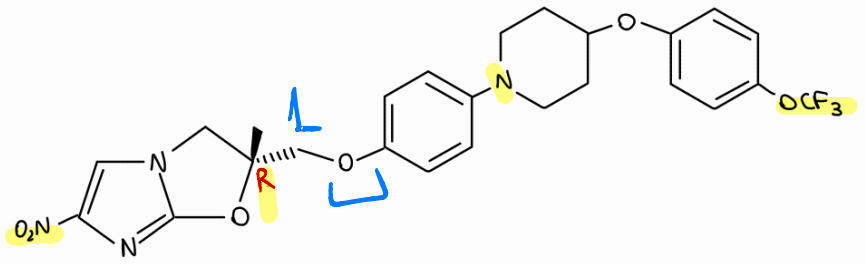


CICLOSERINA (2ª)

BEDAQUILINA (3ª)



3: Riportare la struttura e le relazioni struttura attività del delamanid.



* Il nucleo nitroimidazolo-ossazolico è essenziale per l'attività.
(In quanto profarmaco nitroderivato, il Delamanid agisce liberando specie ROS responsabili dell'azione antimicobatterica; per questo motivo il gruppo nitro è fondamentale.)
* Il centro chirale in configurazione **R** mostra la migliore attività biologica.
* Il gruppo metile sul carbonio chirale migliora l'attività.
* La presenza di un ossigeno al posto di un CH_2 riduce la mutagenicità.
* Il gruppo fenossi è importante per l'attività, soprattutto quando l'eteroatomo è direttamente collegato al sistema aromatico.
* La piperidina migliora la biodisponibilità.(azoto eterociclico perché lega fenossi che deve legare eteroatomo)
* Il sostituente trifluorometossi (-OCF_3) sul secondo gruppo fenossi para-sostituito migliora ulteriormente l'attività.

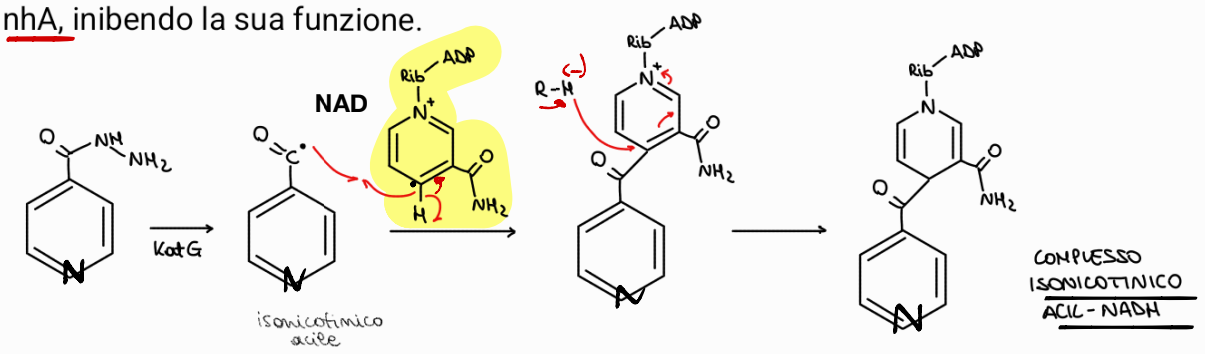
4: Riportare la struttura e le relazioni struttura attività della Bedaquilina.

MANDARE DOMANDA 3 DA 1 PUNTO

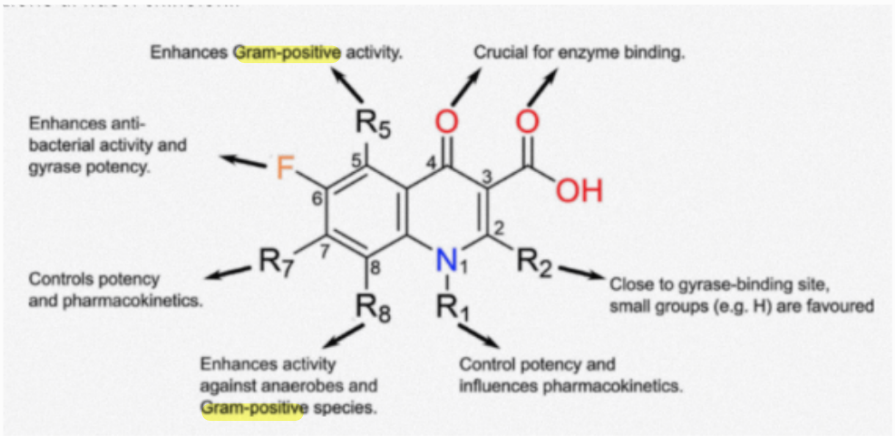
5: Riportare in dettaglio il meccanismo di azione dell'isoniazide.

L'isoniazide agisce sulla sintesi degli acidi micolici, costituenti fondamentali della parete dei micobatteri. Nello specifico essa si lega all'enzima InhA, coinvolto nella sintesi degli acidi micolici, e lo inibisce andando così a compromettere l'integrità della parete cellulare del micobatterio.
Dal punto di vista chimico l'isoniazide viene attivata all'interno delle cellule del mycobacterium tubercolosis dall'enzima catalasi-perossidasi (KatG) che la converte in radicale acilico altamente reattivo: si è formato il metabolita attivo "isonicotinico acile". Ora il radicale generato può interagire con il NAD+ presente nella cellula e formare il complesso isonicotinico acil-NADH che si legherà covalentemente all'enzima InhA, inibendo la sua funzione.

enzima InhA = NAD dipendente



6: Riportare la struttura generale e descrivere le relazioni struttura attività basate sui chinoloni antibatterici ad attività antitubercolare.



I chinoloni ad attività antitubercolare mantengono la SAR generale dei fluorochinoloni antibatterici, perché agiscono inibendo le topoisomerasi batteriche, in particolare DNA-girasi/topoisomerasi IV,

SAR:

C3–COOH e C4=O: sono essenziali per l'attività, SONO il farmacoforo vero e proprio; sono indispensabili perché partecipano alla formazione di un ponte acqua–Mg^{2+}, fondamentale per stabilizzare il legame del farmaco al complesso DNA–topoisomerasi batterica.

GRAM -

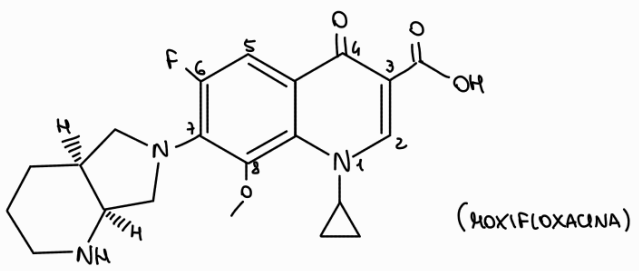
N1: deve portare un sostituente lipofilo adeguato, spesso ciclopropile, utile per aumentare potenza e spettro.

C6-F: il fluoro aumenta attività e potenza.

Doppio legame tra C2 e C3: importante per interazioni idrofobiche con le basi azotate del DNA.

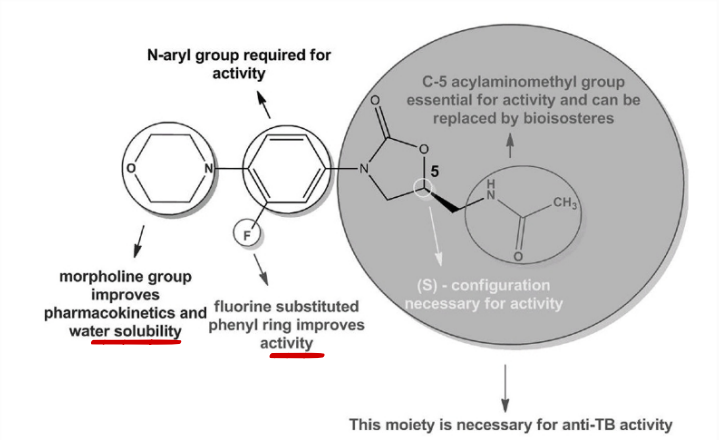
C7: è una posizione fondamentale per modulare spettro, potenza e farmacocinetica; nei derivati antitubercolari è forse una delle porzioni più importanti. È fondamentale per l'attività anti-TB; sono favoriti 2H cis e un azoto molto basico (secondario o terziario). È preferibile un sostituente simile all'isatina; alternative possibili sono derivati triazolici, 2-azetidinoni, eterocicli con ossine e sistemi ibridi idrazone/idrazide.

C8-metossi: conferisce spettro ampio. **GRAM + E ANAEREOBI**



7: Riportare la struttura generale e descrivere le relazioni struttura attività basate sugli ossazolidinoni antibatterici ad attività antitubercolare.

Le relazioni struttura attività degli ossazolidinoni come farmaci antibatterici sono state traslate anche per l'attività contro gli agenti micobatterici.

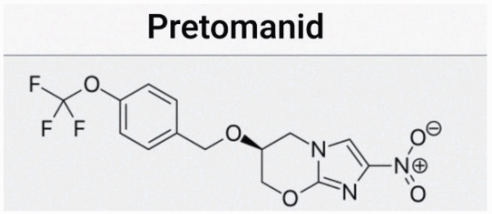


SAR:

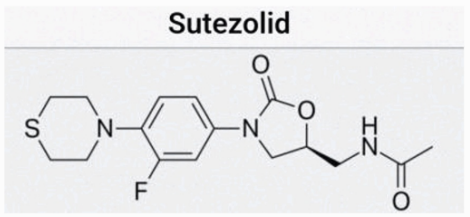
* Nucleo ossazolidinonico: è il farmacoforo fondamentale.
* Centro chirale in C5: è essenziale la configurazione 5S, associata a maggiore attività biologica.
* Sostituente in C5: nel Linezolid è presente un gruppo acilamminometile che, negli antitubercolari (a differenza degli antibatterici), non può essere modificato o sostituito.
* Azoto dell'ossazolidinone sostituito con un gruppo arilico: importante per attività e corretta orientazione della molecola.
* Sostituenti sul gruppo arilico, come il fluoro (-F), migliorano attività e liposolubilità.
* La morfolina contribuisce a migliorare solubilità e proprietà farmacocinetiche

8: Riportare la struttura di almeno due farmaci antitubercolari scelti tra quelli di recente introduzione che non siano listati tra quelli per cui si deve conoscere la sintesi chimica.

3 gnerazione

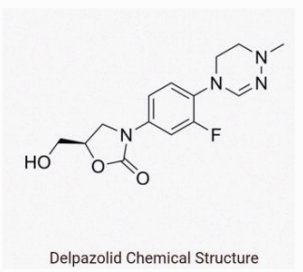


antibatterico



come il linezolid ma con





come il linezolid ma con



9: Riportare la struttura generale e descrivere le relazioni struttura attività per gli ossazolidinoni antimicobatterici.

MANDARE DOMANDA 7 DA 2 PUNTI

---------- 3 Domande da 3 punti ----------

1: Riportare la struttura, lo schema della sintesi della Bedaquilina descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione **3 screen**

La sintesi della bedaquilina parte dalla p-bromoanilina, che viene fatta reagire con fenil-propionilcloruro in ambiente basico e DCM,a formare un'ammide. Successivamente segue una Vilsmeier-Haack, che porta alla ciclizzazione e alla formazione del nucleo chinolinico.

Il reattivo di Vilsmeier si ottiene facendo reagire DMF con POCl3 (ossicloruro di fosforo). Questo intermedio agisce da forte elettrofilo e subisce l'attacco nucleofilo da parte degli elettroni del doppio legame. Successivamente l'ossicloruro si allontana e si ha l'addizione del carbonio proveniente dalla DMF,. Una molecola d'acqua presente nell'ambiente di reazione attacca poi il carbonio elettrofilo determinando l'uscita del dimetilammino gruppo uscente, evento piuttosto raro in chimica organica.

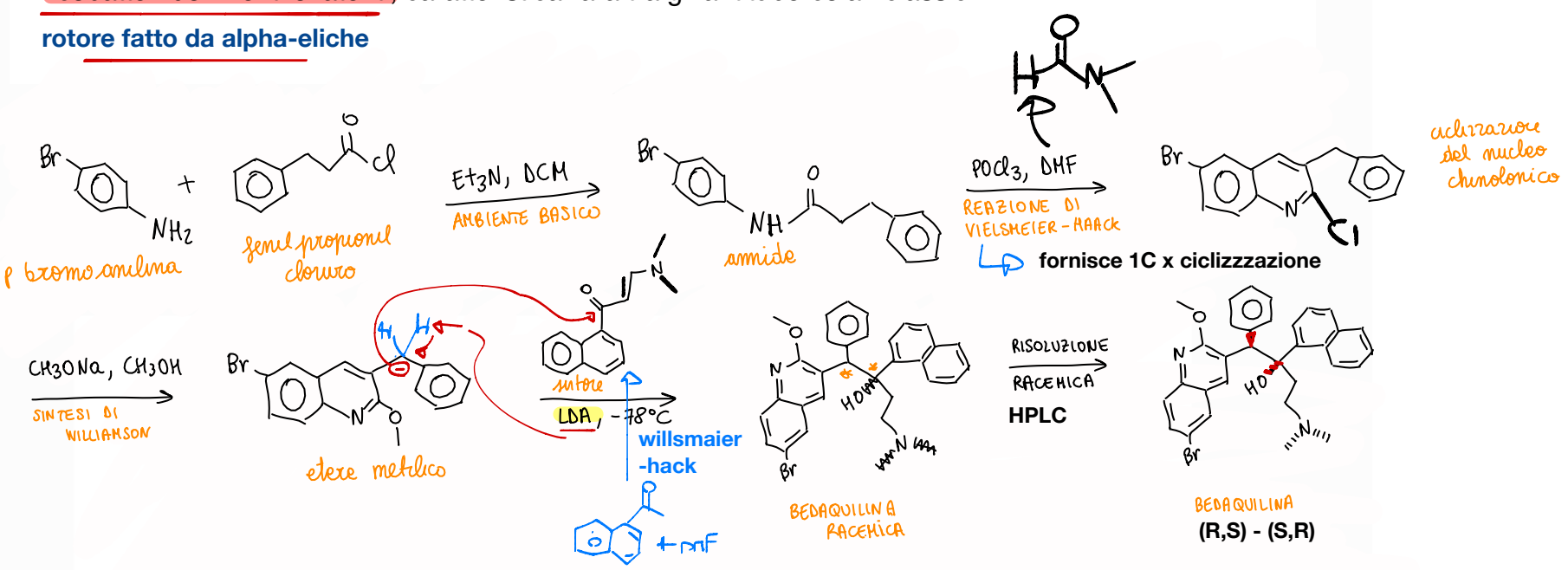
Successivamente si esegue una reazione di Williamson per ottenere un etere metilenico. Questo viene fatto reagire con un sintone pre-sintetizzato in presenza di LDA. La LDA deprotona il CH2 acido posto tra i sistemi aromatici; il carbanione ottenuto, stabilizzato dagli anelli aromatici adiacenti, attacca il carbonio carbonlico del sintone

Si ottiene così la bedaquilina racemica, contenente quattro stereoisomeri; successivamente si effettua una separazione chirale con elevato eccesso enantiomerico per isolare gli stereoisomeri maggiormente attivi, in particolare le forme R,S e S,R. Dunque la vera difficoltà industriale non è tanto sintetizzare la molecola, quanto controllarne la stereochimica.

3 BEDALIQUINE X 1 rotore

La bedaquilina agisce inibendo l'ATP-sintasi micobatterica. Il farmaco si lega al rotore dell'enzima inserendosi nel solchi e impedisce la rotazione,bloccando quindi la sintesi di ATP. Il micobatterio va incontro a collasso energetico e morte cellulare. Questo meccanismo permette attività anche contro micobatteri dormienti o latenti, caratteristica rara tra gli antitubercolari classici.

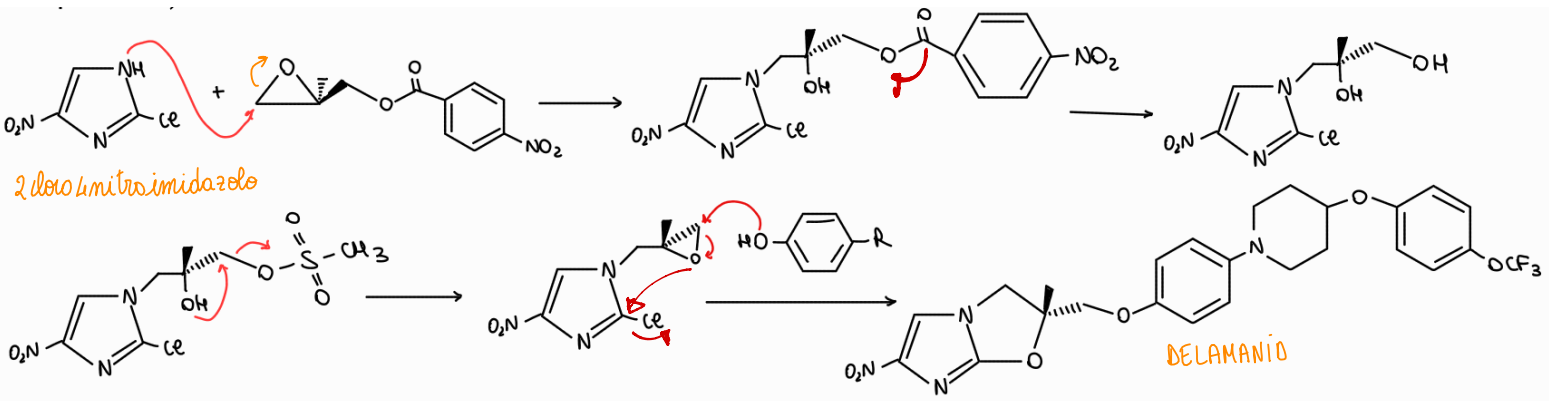
rotore fatto da alpha-eliche



2: Riportare la struttura e lo schema della sintesi del Delamanid descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione.

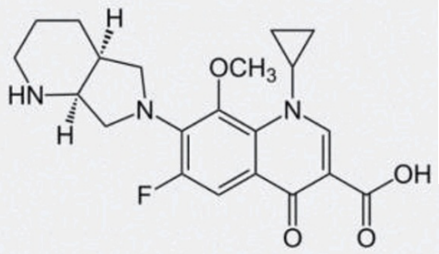
Il delamanid è un antitubercolare di terza linea appartenente alla classe dei nitroimidazoli,. Il suo meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi degli acidi ketomicolici e metossimicolici, fondamentali per la formazione della parete esterna micobatterica.Possiede un gruppo nitro che se ridotto da parte dei sistemi redox del micobatterio,forma specie reattive azotate che contribuiscono all'azione tossica sul batterio. **IL TARGET NON è ANCORA STATO IDENTIFICATO**

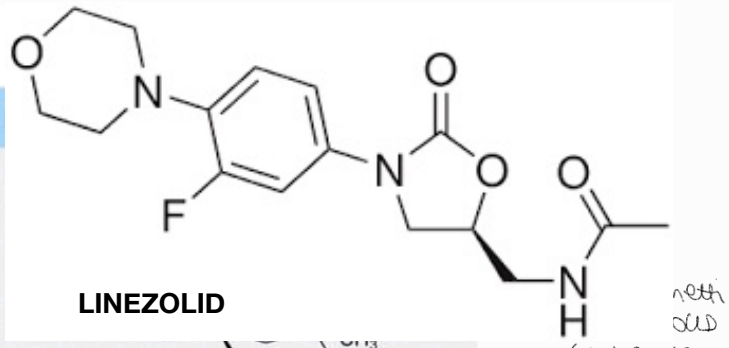
La sintesi parte da un 2-cloro-4-nitroimidazolo che viene fatto reagire con un derivato ossiranico del para-nitroacido benzoico esterificato con un derivato della glicerina. L'azoto imidazolico attacca il carbonio meno ingombrato dell'epossido e lo apre. Si ottiene così un intermedio che possiede in catena laterale il gruppo para-nitrobenzoile;questo viene liberato e sostituito con un gruppo metansolfonile. Il metansolfonile funziona da ottimo gruppo uscente e, una volta eliminato, permette la formazione di un nuovo epossido. L'epossido viene fatto reagire con un opportuno derivato fenolico. Abbiamo ottenuto il Delamanid.



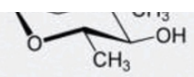
3: Riportare la struttura di almeno 3 farmaci antibatterici usati come antitubercolari.

Moxifloxacina

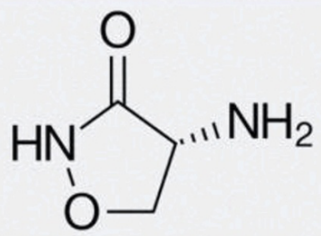




LINEZOLID



Cicloserina



========== 4: Antiparassitari ==========

---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Descrivere l'Ivermectina, il meccanismo di azione ed il suo uso.

L'ivermectina è un farmaco antiparassitario a larghissimo spettro d'azione,usato sia in ambito umano (es.giardinaggio) sia veterinario. È un composto di origine naturale/semisintetica (da avermectina B1a/b per disidratazione). Il meccanismo d'azione non è completamente definito,l'attività principale è attribuita alla modulazione dei **canali del cloro glutammato-dipendenti** del parassita, cioè i**GluCl ion channels**. L'ivermectina si comporta come modulatore allosterico positivo di questi canali: ne favorisce l'apertura e determina un ingresso incontrollato di ioni Cl^-. Il parassita muore per iper polarizzazione della membrana di cellule nervose e muscolari. **PARALISI FLACCIDA**
Alle concentrazioni raccomandate l'ivermectina non è particolarmente tossica ma come effetto collaterale può modulare anche altri canali ionici arrivando a poter danneggiare anche la BEE.

PORZIONI: -disaccaridica -lattonica -spirochetalica -benzofuranica

2: Descrivere generalità sulle infezioni da parassiti.

Le infezioni parassitarie sono infezioni causate da organismi che vivono a spese dell'ospite umano traendo nutrimento e provocando danni tissutali o metabolici. I parassiti selettivi sull'uomo di nostro interesse si distinguono principalmente in protozoi,elminti ed ectoparassiti(acari,pulci,zecche). I protozoi (responsabili ad es. di malaria e toxoplamosi) sono org. unicellulari classificati in base alle strutture molecolari che consentono il loro movimento; gli elminti sono invece organismi pluricellulari,vermi parassiti.

Le infezioni parassitarie sono particolarmente diffuse nei paesi tropicali e nelle aree con scarse condizioni igienico-sanitarie. Il contagio può avvenire tramite acqua o cibo contaminato, punture di insetti vettori, contatto diretto o ingestione di cisti e uova. I parassiti presentano spesso cicli vitali complessi con differenti stadi evolutivi nell'uomo e nell'ospite intermedio. Nei pazienti immunocompromessi possono essere fatali.

Dal punto di vista farmacologico, i farmaci antiparassitari devono colpire strutture o processi metabolici specifici del parassita cercando di mantenere la selettività verso l'ospite umano.
È difficile però trovare terapie molto selettive.

3: Descrivere le caratteristiche di un antiparrasita ideale.

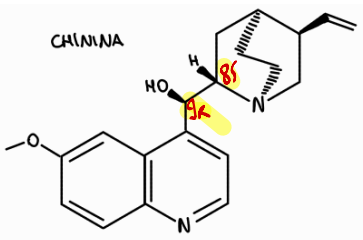
* Elevata efficacia → eliminazione completa del parassita
* Alta selettività → tossicità minima per ospite e operatore
* Sicurezza e stabilità farmacologica→ assenza di effetti tossici e buona biodisponibilita
* Assenza/minimi residui nei tessuti → breve tempo di sospensione
* Basso costo → adatto a trattamenti prolungati e di massa
* Facile somministrazione → preferibilmente dose unica, gestione semplice **endovenosa**
* Assenza di purganti aggressivi → evitare rottura/disseminazione del verme
* Ampio spettro d'azione → efficacia contro più specie/stadi parassitari

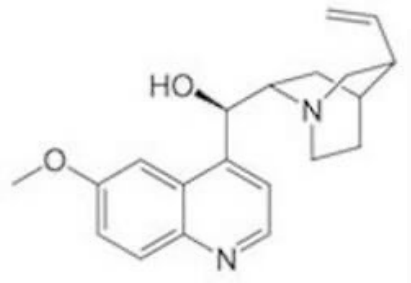
4: Descrivere gli antimalarici di origine naturale a struttura chinolinica e riportare una struttura di esempio.

Tra le classi di antimalarici a struttura chinolonica soltanto **la chinina** e **la chinidina** sono di origine naturale: esse derivano dalla corteccia dell'albero di Cinchona. Entrambe fanno parte della classe dei derivati metanolici attivi contro la fase eritrocitaria del ciclo vitale del Plasmodium e possiedono anche una debole attività gametocida. **sono alcaloidi**

.

La chinina è la molecola dei primati: prima produzione di agente farmaceutico puro,primo uso clinico di farmaco puro e pioniera della ricerca chemioterapica antimalarica. Inoltre è uno dei pochi antimalarici utilizzabili in gravidanza grazie all'ampia esperienza clinica accumulata, nonostante oggi l'artemisinina risulti più efficace.





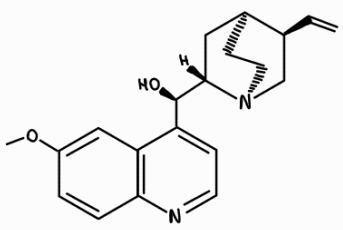
5: Elencare le classi dei farmaci antimalarici chinolinici.

Le classi di farmaci antimalarici chinolonici sono: le 4-ammino chinoline, le 8-ammino chinoline, i derivati metanolici

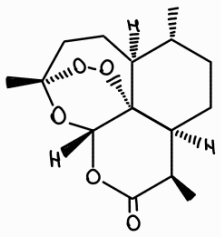
6: Che cosa sono e come funzionano i risensibilizzanti nella terapia antimalarica?

I risensibilizzanti, per tautologia, sono quei farmaci che ripristinano la sensibilità del parassita al farmaco o ne potenziano l'attività. Sono farmaci che si utilizzano in combinazione con altri per vincere la resistenza sviluppata dal Plasmodium, soprattutto nei confronti della clorochina. Infatti il parassita ha sviluppato resistenza al farmaco grazie alla capacità di espellerlo rapidampidamente attraverso proteine di trasporto. Di conseguenza i risensibilizzanti come il verapamil sembrano agire inibendo le proteine di trasporto e permettendo al farmaco di svolgere la sua attività.
Tuttavia sono ancora in corso studi sull'efficacia e sulla sicurezza.
sostituzione delle **TREONINE** (**neutre-mutazione-** essendo neutre **fanno uscire il farmaco acido, non trattengono**) CON **LYS** (**basiche** - trattengono il farmaco acido) a livello dei **canali interni delle pompe di trasporto**; risolvono la modifica funzionale del batterio avvenuta in seguito a mutazione

7: Riportare la struttura della Chinina.



8: Riportare la struttura della Artemisina.

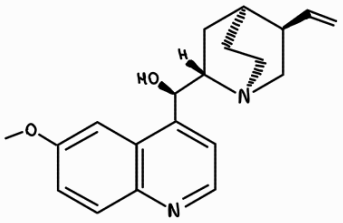


---------- 2 Domande da 2 punti ----------

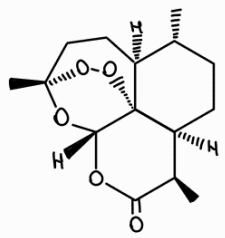
1: Descrivere gli antimalarici di origine naturale e riportare una struttura di esempio per ogni classe.

Gli antimalarici aventi origine naturale sono composti estratti da piante e parassiti con attività farmacologica.Si differenziano in antimalarici a struttura chinolonica(1) e a struttura sesquiterpenica lattonica(2).
-(1) il rappresentante è la **chinina**, estratta dalla corteccia della Cinchona. Presenta una porzione alcolica/metanolica e agisce per lo più in fase eritrocitaria interferendo con la detssificazione dell'eme
-(2) il rappresentante è **l'artemisinina**,estratta da Artemisia Annua. Agisce sia in fase eritrocitatia sia gametocitaria (dove la chinina ha un'attività più debole)

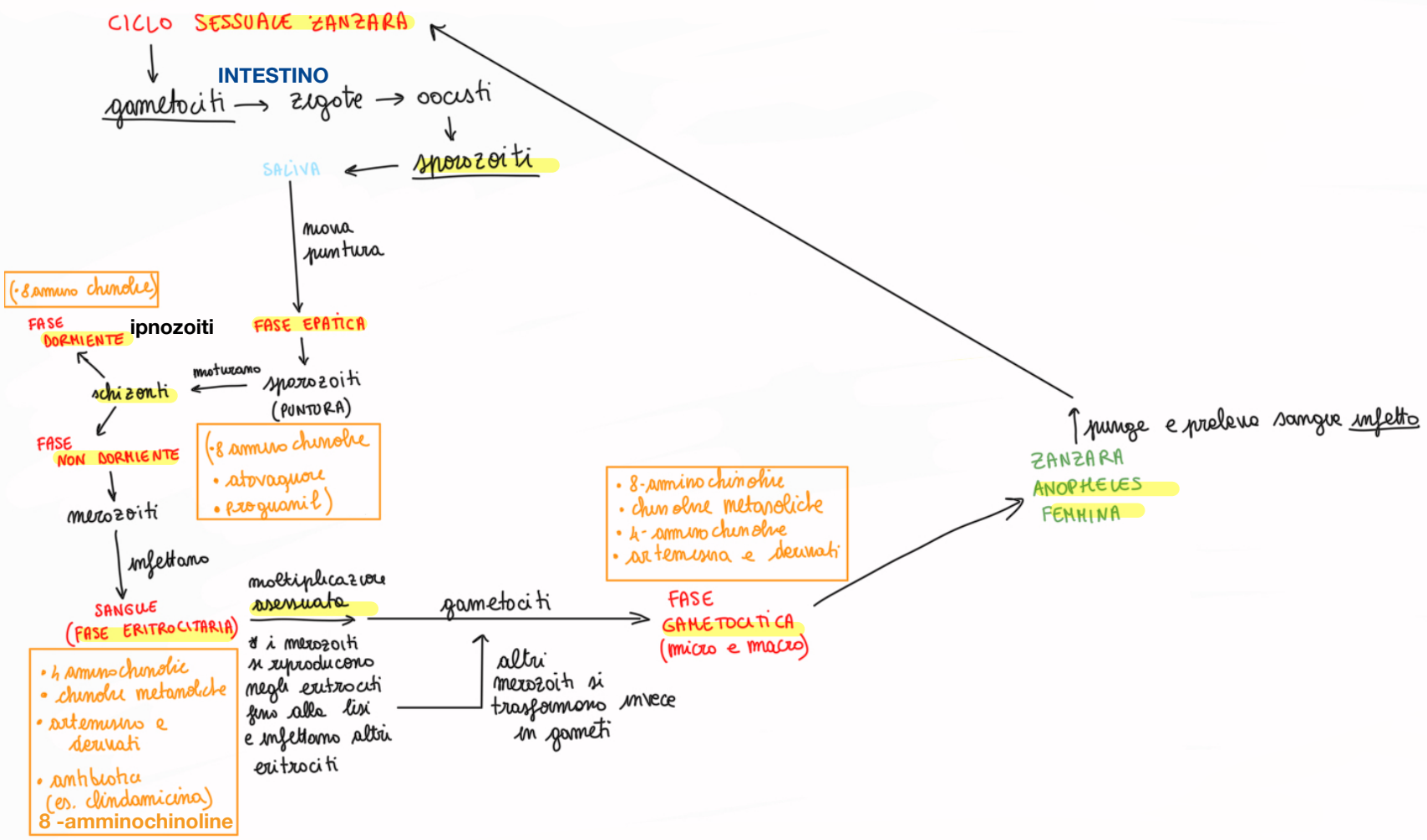
CHININA



ARTEMISINA



2: Riportare il disegno approssimativo del ciclo replicativo della malaria indicando dove i farmaci (solo i nomi) discussi a lezione agiscono.



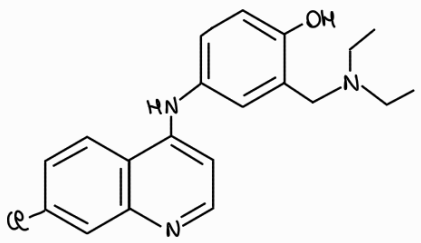
3: Descrivere le relazioni struttura attività per i composti antimalarici della serie 4-amminochinolinici e riportare la strutture chimica di almeno un farmaco per cui non e' richiesta la sintesi nel programma.

* **Nucleo 4-amminochinolinico** → farmacoforo minimo essenziale per attività antimalarica e interazione con eme
* **Azoto della chinolina** → basico; necessario per accumulo nel vacuolo digestivo del Plasmodium
* **Cloro in C7** → fondamentale per attività anti-β-ematina/antiemozoina
  * sostituibile con gruppi EWG e moderatamente lipofili (Br, I, CF3)
  * gruppi EDG (es. OMe) o spostamento in C6 → perdita di attività

gruppo amminico sul C4 essenziale per interazioni con EME/fero

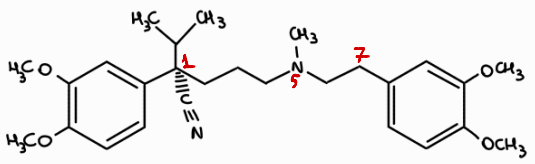
* **Catena laterale aminoalchilica** → influenza attività e resistenza
  * catene corte (2–3 C) o lunghe (10–12 C) → maggiore attività verso ceppi CQ-resistenti
* **Ammina terminale basica** → necessaria per accumulo nel vacuolo digestivo
  * ammine secondarie e terziarie migliori
  * ammine primarie → attività moderata

AMODIACHINA

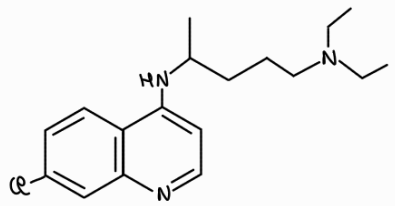


4: Riportare la struttura di un risensibilizzante e di un farmaco antimalarico.

Risensibilizzante: VERAPAMIL



Farmaco antimalarico: CLOROCHINA

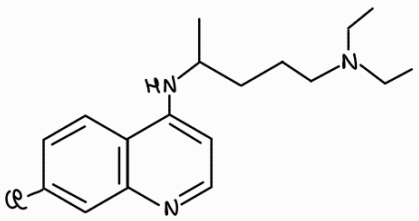


5: Descrivere in dettaglio il meccanismo di azione delle 4-amminochinoline e riportare una struttura di esempio.

Le 4-amminochinoline agiscono interferendo con il processo di detossificazione dell'eme nel Plasmodium.
Durante l'infezione, il parassita digerisce l'emoglobina per ricavare amminoacidi. Questo processo libera **eme** ed **ematina** contenenti Fe3+. Entrambi sono tossici per il Plasmodium perché favoriscono la formazione di specie ROS che danneggiano le membrane e le strutture cellulari.
Per questo motivo il parassita, attraverso un processo di impilamento/polimerizzazione, converte queste molecole nella forma cristallina insolubile e non tossica chiamata **emozoina**.
Le 4-amminochinoline bloccano questo processo legandosi all'eme/ematina e impedendone la polimerizzazione. L'eme tossico viene così accumulato nel vacuolo del Plasmodium.
Il loro meccanismo d'azione è dovuto alle proprietà chimiche della molecola. Sono basi che si protonano a pH 5, mentre a pH fisiologico (7,4) rimangono prevalentemente neutre. In forma neutra sono lipofile e riescono ad attraversare le membrane biologiche per entrare nei globuli rossi e poi nel vacuolo del Plasmodium. Qui il pH è acido e la base, ormai protonata, rimane "intrappolata" nel vacuolo. Di conseguenza si accumula e inizia a legarsi al Fe3+ dell'eme, bloccandone l'impilamento.

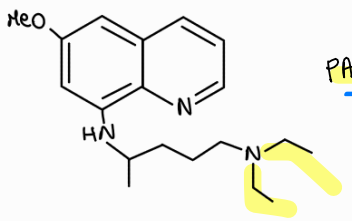
"ION TRAPPING"

CLOROCHINA



6: Descrivere le relazioni struttura attività per i composti antimalarici della serie 8-amminochinolinici e riportare la strutture chimica di almeno un farmaco per cui non e' richiesta la sintesi nel programma.

* Nucleo 8-amminochinolinico → farmacoforo essenziale per attività antimalarica
* Ammina secondaria in posizione 8 → necessaria per l'attivitá(modifiche importanti o rimozione → ↓ attività)
* Gruppo 6-metossi (6-OMe)= ↑ attività antimalarica ↑ tossicità
* Sostituente tert-butile in C2 =↓ tossicità ↑ attività antimalarica ↑ indice terapeutico
* Metile in C4= ↑ attività ↑ tossicità
* Fenossi in C5=↓ tossicità,attività simile o ↑ attività antimalarica
* Catena laterale alifatica con gruppo amminico ionizzabile → necessaria
  * ammina primaria terminale → ↓ tossicità
  * conversione dell'ammina primaria terminale in acido carbossilico → perdita attività
* Acilazione dell'ammina terminale della catena laterale=↓ inattivazione metabolica precoce
  ↑ attività in alcuni derivati (es. dipeptidici/imadazolidin-4-one)



PAMACHINA

7: Descrivere in dettaglio il meccanismo di azione delle 8-amminochinoline.

Le 8-amminochinoline sono antimalarici attivi soprattutto sulle forme epatiche dormienti del Plasmodium, cioè gli ipnozoiti, e sulle forme gametocitiche. Il loro meccanismo è legato alla bioattivazione metabolica con **formazione di specie ROS tossiche**.
Prendendo come esempio la primachina, la molecola viene metabolizzata dai citocromi tramite ossidazioni della catena laterale amminoalchilica, portando a una deaminazione ossidativa con formazione di un intermedio aldeidico, poi ossidabile dall'aldeide deidrogenasi ad acido carbossilico(non è il diretto responsabile dell'uccisone delparassita).
Nello stesso metabolismo ossidativo si formano anche metaboliti redox-attivi, capaci di generare ROS, soprattutto superossido. Queste specie provocano stress ossidativo portando a morte del parassita. Le 8-amminochinoline possono inoltre favorire l'accumulo delle 4-amminochinoline, dando possibile effetto sinergico

8: Descrivere il mecanismo della tossicità del gruppo dietilaminico della clorochina e dell'amodiachina e come prevenirlo.

elettrofili; tipo immine /chinone-immina

Il gruppo dietilaminico della clorochina e dell'amodiachina è associato a tossicità perché può contribuire alla formazione di metaboliti tossici. Infatti a seguito della metabolizzazione del gruppo si formano intermedi reattivi che possono successivamente reagire con le proteine epatiche causando agranulocitosi o anemia emolitica. Per prevenire la tossicità si è pensato di apportare modifiche alla struttura, come l'aggiunta di gruppi meno reattivi o invertire la posizione dei sostituenti. Un'altra strategia è quella di creare composti con gruppi ingombranti così che l'impedimento sterico eviti l'ossidazione. Inoltre l'aumento della polarità impedisce il passaggio attraverso le membrane, riducendo gli effetti tossici.

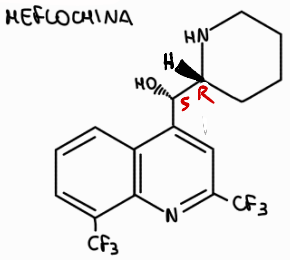
da parte di citocromi

9: Descrivere le relazioni struttura attività per i composti antimalarici della serie chinoline-metanoliche e riportare la strutture chimica di almeno un farmaco per cui non e' richiesta la sintesi nel programma.

* **Nucleo chinolinico** → essenziale per attività antimalarica
  * il sostituente 6-metossi non è indispensabile
  * sostituzione con CF3 in posizione 2' (es. meflochina) → ↑ attività
* **Alcol secondario in C9** → necessario
  * stereochimica specifica richiesta per attività ottimale
* **Ammina terziaria rigida** (es. quinuclidina) → essenziale per attività
  * il sostituente vinilico non è essenziale
* **Sistema b[illegible] quinuclidinico** → importante per orientamento conformazionale e interazioni con il target

IL SUO MECCANISMO D'AZIONE SEMBRA ASSOCIATO ALL'INIBIZIONE DELL' EMOZOINA

MEFLOCHINA



10: Descrivere gli aspetti farmacocinetici delle 4-amminochinoline.

Somministrazione + assorbimento: per via orale, buon assorbimento gastrointestinale; no somm. parentale
Distribuzione + accumulo: Hanno elevata biodisponibilità, si distribuiscono e accumulano nel sangue e nel vacuolo del Plasmodio+ maniera ubiquitaria (amodiachina)
Tossicità:Proprio per l'elevato volume di distribuzione e l'accumulo tissutale, possono dare tossicità da accumulo. **gruppo dietilamminico tossico; epatotossicità, agranulocitosi, anemia**
Metabolismo ed eliminazione.
●La clorochina ha emivita estremamente lunga, anche di settimane/mesi, e viene eliminata lentamente con le urine
●Amodiachina ha emivita più breve, ma viene trasformata in N-desetil amodiachina (metabolismo di 1^ passaggio), metabolita attivo con emivita più lunga, eliminata con la bile.

elevato volume di accumulo e distribuzione

11: Descrivere gli aspetti farmacocinetici delle 8-amminochinoline.

Somministrazione + assorbimento: per via orale;
Distribuzione + accumulo: fegato e sangue. L'ingresso nei globuli rossi è importante, ma si associa anche al rischio di emolisi, caratteristica della classe.
Tossicità: il principale limite è la tossicità emolitica il rischio maggiore con deficit di G6PD. emolisi
produzione di ROS
Metabolismo ed eliminazione:
Primachina: ha emivita bassa(4-6h),Viene metabolizzata dai citocromi, l'idrossilazione genera la maggior parte delle specie tossiche. Si possono formare intermedi aldeidici, poi convertibili in alcoli o acidi carbossilici inattivi.
Tafenoquina: è un derivato più recente con emivita molto più lunga, circa 14 giorni,
Primachina = emivita breve + metabolismo CYP2D6 + rischio emolisi.
Tafenoquina = emivita lunga + maggiore comodità terapeutica

12: Descrivere le ipotesi piu' accreditate sull meccanismo di azione delle artemisine.

L'artemisinina agisce principalmente nel vacuolo digestivo del Plasmodium, dove si accumula perché qui la degradazione dell'emoglobina libera elevate quantità di eme e ferro ferroso (Fe^{2+}), verso cui il ponte endoperossidico della molecola mostra elevata reattività chimica. Il Fe^{2+} riduce il ponte perossidico provocando la rottura con formazione di radicali liberi altamente reattivi -**ROS**- (sacrificio del ponte); ho anche alchilazione dell'eme con degradazione struttura per questo l'artemisinina può essere considerata una sorta di "inibitore suicida".
Tali radicali danneggiano membrane, proteine e macromolecole essenziali del parassita e, secondo una delle ipotesi più accreditate, **blocca anche una ATP-asi**

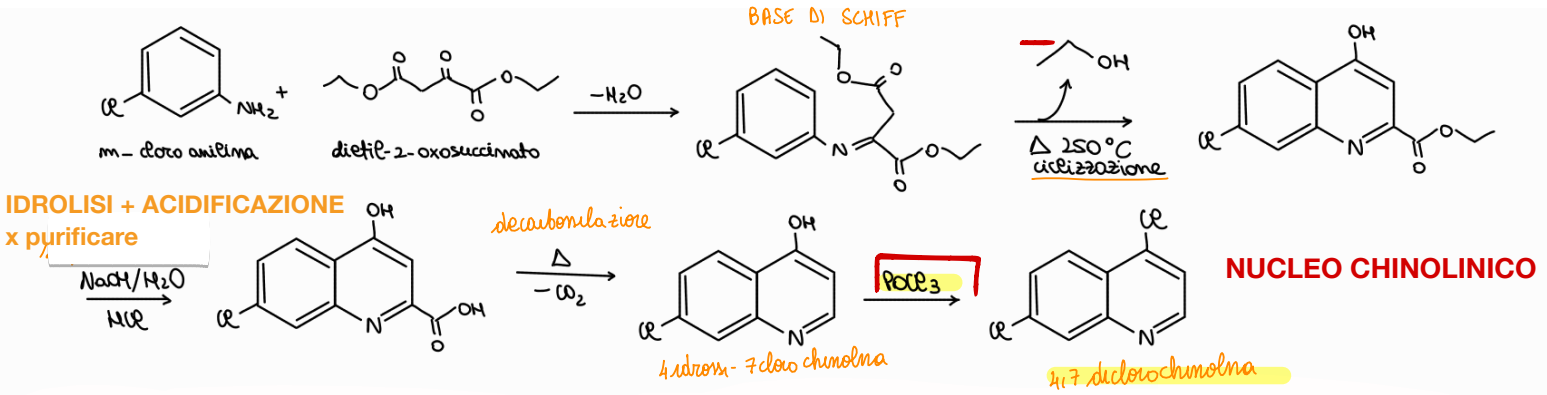
---------- 3 Domande da 3 punti ----------

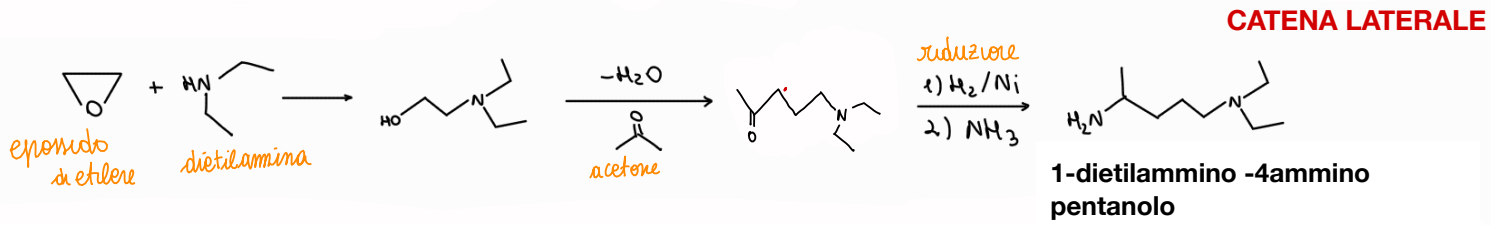
1: Riportare la struttura e lo schema della sintesi della Clorochina descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione del farmaco.

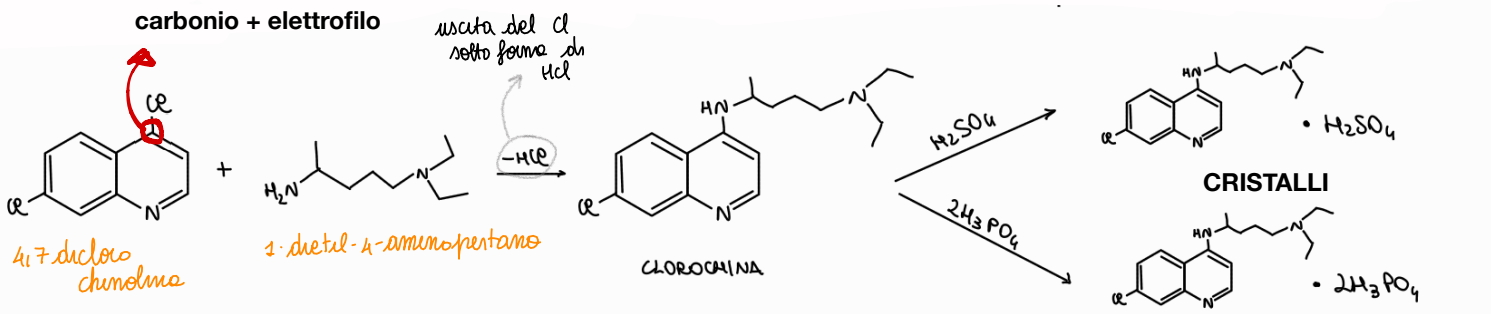
La sintesi della clorochina parte dalla m-cloroanilina, fatta reagire con il dietil-2-oxosuccinato mediante condensazione con formazione di una base di Schiff. Ad alta temperatura l'estere ciclizza tramite una sorta di acilazione intramolecolare di Friedel-Crafts formando il nucleo chinolinonico; la ciclizzazione può avvenire in due posizioni generando sia il derivato 5-cloro che 7-cloro. Successivamente si esegue la saponificazione dell'estere in ambiente acido e poi decarbossilazione termica dell'acido carbossilico, ottenendo la 4-idrossi-7-clorochinolina. Il trattamento con POCl3 sostituisce l'OH con Cl formando la 4,7-diclorochinolina, nucleo chiave delle 4-amminochinoline. Otteniamo così il primo sintone.

Parallelamente viene sintetizzato il secondo sintone: da ossido di etilene e dietilammina si sintetizza la catena laterale 1-dietilamino-4-aminopentano.

Infine questa reagisce per sostituzione nucleofila aromatica con la 4,7-diclorochinolina, sostituendo il cloro in posizione 4 e formando la clorochina, poi isolabile come sale fosfato o solfato.







La clorochina agisce interferendo con il processo di detossificazione che mette in atto il plasmodio per proteggersi dall'azione tossica del gruppo eme e ricavarne amminoacidi essenziali per la sua crescita. Nel dettaglio all'interno del vacuolo digestivo del Plasmodio il gruppo eme viene ossidato naturalmente in ambiente acido ad ematina che contiene Fe3+. Per il parassita infatti il gruppo eme è tossico, dunque viene trasformato in ematina (ancora tossica) e poi i due composti vengono impilati formando l'emozoina, il composto non tossico per il plasmodio che esso potrà facilmente sfruttare. In questo modo il Plasmodio potrà sopravvivere nonostante la continua degradazione dell'emoglobina.

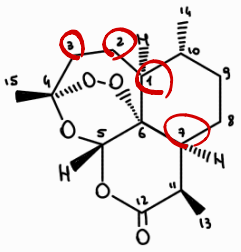
La clorochina agisce proprio inibendo la formazione dell'emozoina, potrando all'accumulo di eme, formazione di ROS e di conseguenza alla morte del parassita. Un ruolo importante è svolto dal pH in quanto il sangue infettato dal Plasmodio ha pH acido, ambiente in cui il farmaco basico è totalmente protonato: in questo modo potrà concentrarsi in quella zona a causa di un "intrappolamento ionico" e causerà danni irreversibili al parassita.

2: Descrivere il meccanismo di azione e di attivazione chimica e le relazioni struttura attività dei derivati dell'artemisina.

L'analisi SAR mostra le importanti caratteristiche strutturali della molecola e la funzioni che le varie porzioni svolgono nell'attività antimalarica:
- è solubile in solventi organici ma quasi insolubile in acqua, quindi derivati come artemetro, arteetere e artesunato di sodio sono efficaci e utili dal punto di vista clinico.
- Rimpiazzi o sostituzioni in C1, C2, C3, C7 portano a una ridotta o parziale perdita di attività.
- In C4 e C6 l'idrogenazione dell'artemisina produce deossiartemisina, priva di attività antimalarica.

In definitiva alterazioni o sostituzioni della maggior parte degli atomi di carbonio possono portare a un risultato p o negativo

struttura sequiterpenica - lattonica

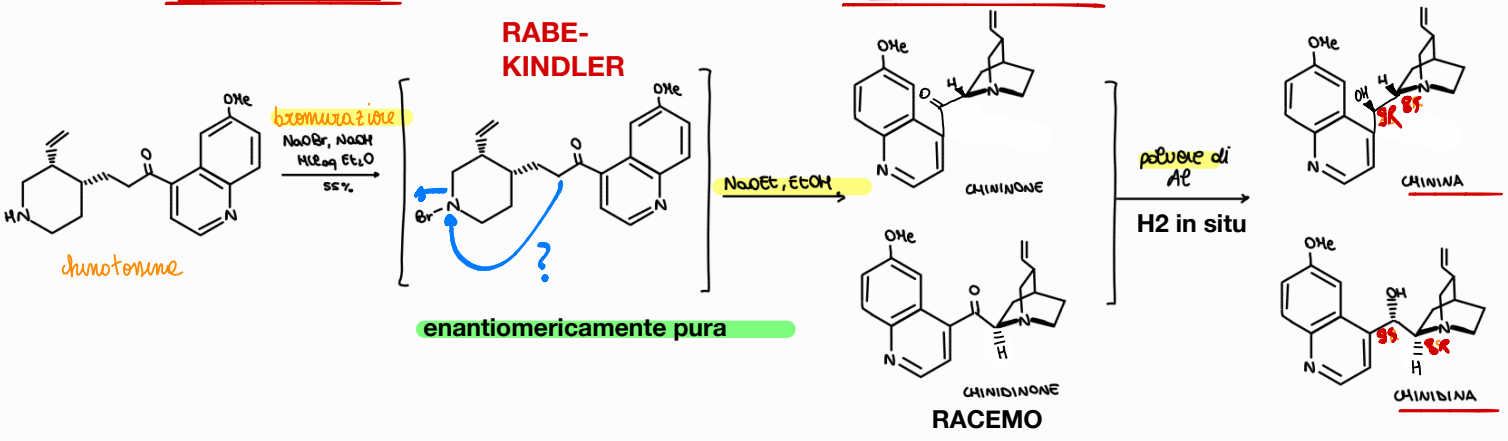


MEGLIO LASCIARLA COSì, IN SINTESI

L'artemisinina agisce principalmente nel vacuolo digestivo del Plasmodium, dove si accumula per la presenza di elevate concentrazioni di eme e Fe^{2+} liberati dalla degradazione dell'emoglobina. Il ferro ferroso riduce il ponte endoperossidico della molecola provocandone la rottura. Si generano così radicali liberi e specie reattive all'ossigeno altamente tossiche. Queste danneggiano proteine, membrane e macromolecole essenziali del parassita causandone la morte. È stato inoltre ipotizzato un coinvolgimento dell'inibizione della pompa SERCA plasmodiale (PfATP6).

3: Riportare la struttura e lo schema della sintesi semplificato della Chinina descrivendone i passaggi sintetici ed il meccanismo di azione.

La sintesi parte dalla chinotossina, ottenuta dalla chinina in ambiente acido (H_2SO_4). Avviene una bromurazione sull'azoto. Dopodiché, in ambiente basico, il metilene è reattivo, per cui attacca, esce il bromo e si forma l'anello quinuclidinico Si forma quindi il 1 2^) centro chirale; se partiamo quindi da un composto enantiomericamente puro, otteniamo un racemo (**(diastereoisomeri)** che sono chininone e chinidinone. A questo punto, con polvere di alluminio, che in ambiente acido sviluppa idrogeno, viene fatta la riduzione del chetone, ottenendo la chinina con un rapporto diastereomerico 1:1. Questa si tratta poi con acido tartartico e si procede con la separazione per cristallizzazione.

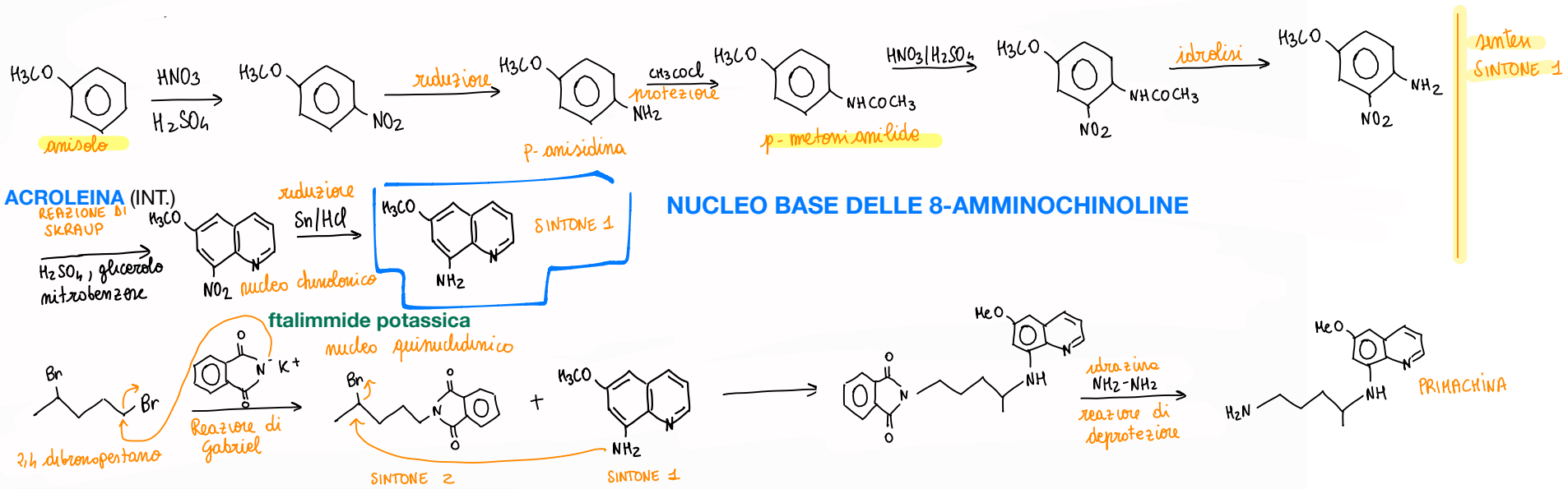


Il meccanismo d'azione della chinina è simile a quello della clorochina. Condivide con esso la capacità di interferire con il meccanismo di detossificazione dell'eme attuato dal Plasmodio, dunque inibisce la formazione di emozoina. L'accumulo di eme e la formazione di ROS portano alla morte del parassita. Inoltre la chinina sembra avere effetto anche sull'attività elettrica del parassita, agendo sui canali ionici e causando uno squilibrio che porta sempre alla morte del parassita.

4: Riportare la struttura e lo schema della sintesi della Primachina descrivendone i passaggi ed il meccanismo di azione del farmaco.

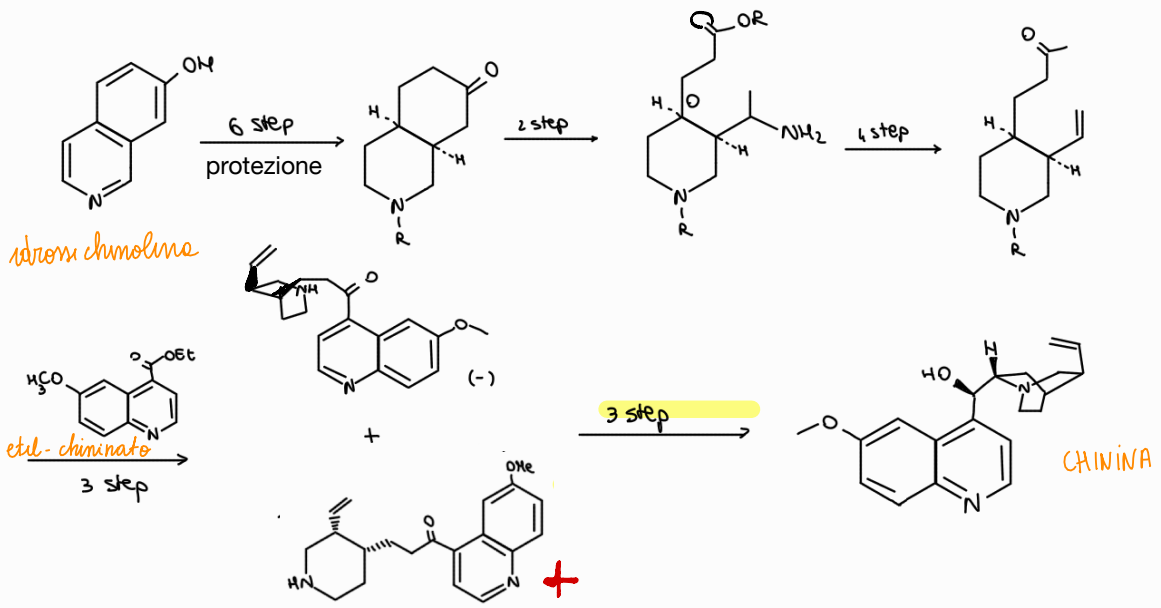
La sintesi parte dall'anisolo, che subisce una nitrazione con formazione prevalentemente del derivato para-nitro. Il gruppo nitro viene successivamente ridotto ottenendo una p-anisidina. L'ammina viene quindi protetta mediante acilazione e si esegue una seconda nitrazione in posizione orto. Dopo idrolisi del gruppo acile e deprotezione dell'ammina, il derivato ottenuto viene sottoposto a reazione di Skraup, seguita da riduzione, portando alla formazione del **primo sintone chinolinico**.
Il **secondo sintone** viene invece preparato a partire dal 2,4-dibromopentano tramite reazione di Gabriel, cioè una sostituzione nucleofila utilizzata per costruire il frammento **quinuclidinico**/chinuclidinico.
Infine i due sintoni vengono condensati; la successiva deprotezione con idrazina porta alla formazione della chinina.

Le 8-amminochinoline sono antimalarici attivi soprattutto sulle forme epatiche dormienti del Plasmodium, cioè gli **ipnozoiti,** e sulle forme gametocitiche. Il loro meccanismo è legato alla **bioattivazione metabolica** con formazione di specie ROS tossiche. Prendendo come esempio la primachina, la molecola viene metabolizzata dai citocromi tramite ossidazioni della catena laterale amminoalchilica, portando a una deaminazione ossidativa con formazione di un intermedio aldeidico, poi ossidabile dall'aldeide deidrogenasi ad acido carbossilico(non è il diretto responsabile dell'uccisone del : parassita). Nello stesso metabolismo ossidativo si formano anche metaboliti redox-attivi, capaci di generare ROS, soprattutto superossido. Queste specie provocano stress ossidativo portando a morte del parassita. Le 8-amminochinoline possono inoltre favorire l'accumulo delle 4-amminochinoline, dando possibile effetto sinergico.



5: Riportare la struttura e lo schema della sintesi della Chinina secondo Woodward and Doering, descrivendone i passaggi sintetici ed il meccanismo di azione.

La sintesi stavolta avviene a partire dell'idrossiisochinolina.
La molecola di partenza è la 7-idrossiisochinolina: da qua si fanno 6 passaggi (non richiesti), si arriva all'intermedio protetto il quale, dopo due passaggi, si apre e si trasforma in un composto che, per reazione con etil-chininato, porta alla produzione di chinotossina che, come abbiamo visto, può essere eventualmente trasformata in chinina.



Il meccanismo d'azione della chinina è simile a quello della clorochina. Condivide con esso la capacità di interferire con il meccanismo di detossificazione dell'eme attuato dal Plasmodio, dunque inibisce la formazione di emozoina. L'accumulo di eme e la formazione di ROS portano alla morte del parassita.Inoltre la chinina sembra avere effetto anche sull'attività elettrica del parassita, agendo sui canali ionici e causando uno squilibrio che porta sempre alla morte del parassita.

6: Riportare lo schema della sintesi della 8-amminochinoline, descrivendone i passaggi sintetici ed il meccanismo di azione.

RIPORTARE DOMANDA 4 DA 3 PUNTI

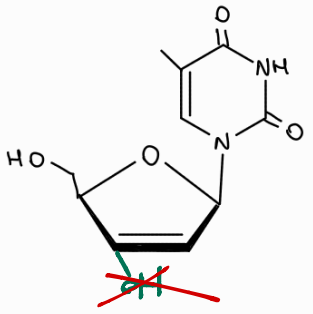
========== 5: Antivirali ==========

---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Descrivere il meccanismo di azione degli anti-HIV NRTI e la struttura chimica di almeno un farmaco tra quelli incontrati nel corso.

I farmaci inibitori della trascrittasi inversa con meccanismo nucleosidico (NRTI) anti-HIV sono in grado di attaccarsi alla catena di DNA o RNA nascente e ne bloccano la sintesi. La modalità con cui ciò avviene non è tramite il blocco dell'enzima, ma la molecola del farmaco, mimando la struttura di un nucleotide viene inserita e l'assenza della porzione al 3' non permette la continuazione della catena. In questo modo bloccano la replicazione del virus. Il meccanismo di inibizione dell'enzima è di tipo acompetitivo, cioè avviene solo in presenza di DNA.

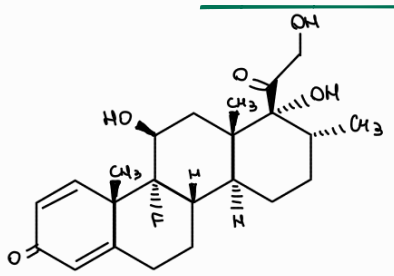
Nella progettazione del farmaco si cerca di puntare molto sulla selettività per evitare che sia attivo anche su altre polimerasi e diventi tossico per le nostre cellule. Un esempio di farmaco NRTI è la stavudina (simile a timina):



ANALOGO TIMIDINICO

2: Riportare la struttura di farmaci anti-infiammatori usati a sostegno per la cura del COVID.

corticosteroidi → DESAMETASONE



3: Descrivere le strategie utilizzate per la ricerca di farmaci anti-COVID.

La ricerca di farmaci anti-COVID si è basata principalmente sull'identificazione dei bersagli terapeutici più importanti del SARS-CoV-2. A tale scopo sono state utilizzate tecniche di analisi strutturale, dinamica molecolare e screening virtuale per individuare molecole capaci di interferire con il ciclo vitale del virus. Le principali strategie hanno riguardato il blocco dell'ingresso del virus nelle cellule, impedendo l'interazione tra la proteina Spike e il recettore ACE2 oppure la fusione virale, e l'inibizione della replicazione del genoma virale. Tra i farmaci studiati ricordiamo l'Umifenovir, che interferisce con la proteina Spike, e il Remdesivir, che inibisce la RNA-polimerasi virale.

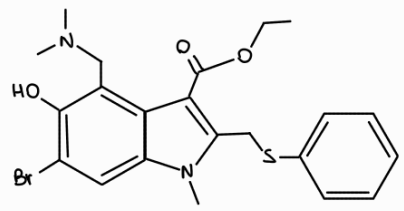
inibizione di: -entrata virus - fusione del virione - RNA polimerasi virale

La ricerca di farmaci anti-COVID si è basata sull'identificazione dei principali bersagli terapeutici del SARS-CoV-2. A tale scopo sono state impiegate tecniche di analisi strutturale delle proteine virali, screening virtuale e dinamica molecolare per individuare molecole in grado di legarsi selettivamente ai target coinvolti nel ciclo replicativo del virus. Le principali strategie terapeutiche hanno riguardato l'inibizione dell'ingresso del virus nelle cellule, mediante blocco dell'interazione tra la proteina Spike e il recettore ACE2 o della fusione virale, e l'inibizione della replicazione del genoma virale mediante blocco della RNA-polimerasi RNA-dipendente (RdRp). Tra i principali farmaci ricordiamo l'Umifenovir, che inibisce l'ingresso del virus, e il Remdesivir, che inibisce la RNA-polimerasi virale.

COVID-19.

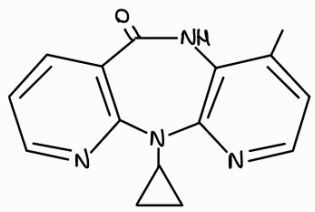
4: Riportare la struttura di un farmaco anti-COVID che inibisce l'entrata del virus.

UMIFENOVIR (ARBIDOL)



5: Descrivere il meccanismo di azione degli anti-HIV NNRTI e la struttura chimica di almeno un farmaco tra quelli incontrati nel corso.

Gli inibitori della trascrittasi inversa con meccanismo non nucleosidico (NNRTI) sono una famiglia di farmaci che si lega ad una tasca allosterica dell'enzima, ciò blocca il movimento della polimerasi e il virus non è più capace di operare la replicazione. A differenza degli NRTI l'inibizione avviene direttamente sull'enzima, è molto selettiva e poco tossica. Il problema sorge in caso di mutazioni che alterano la tasca in cui si lega il farmaco perché ciò può portare a resistenza. Questo accade quando ad esempio la tirosina viene mutata in cisteina e la tasca si allarga, oppure la lisina in arginina e si crea un diverso ambiente polare. Un esempio di farmaco NNRTI è la nevirapina:



6: Descrivere i principali meccanismi di inibizione biochimica usati per la terapia anti-HIV-1 (D)

RISPOSTA DA LEGGERE / STUDIARE

Classi di farmaci anti-HIV:

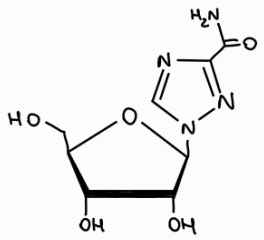
- **INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA**
  -NRTI (Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa): analoghi dei nucleosidi; una volta incorporati nel DNA virale causano **terminazione della catena** per assenza del gruppo **3'-OH**. **STAVUDINA**
  -**NNRTI (Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa):** inibizione **allosterica NEVIRAPINA**
- **Inibitori delle Proteasi:** mimano l'**intermedio tetraedrico** dell'idrolisi delle ammidi **DARUNAVIR**
- **Inibitori dell'Integrasi:** chelano Mg^{2+} e bloccano l'integrazione del DNA virale nel genoma dell'ospite **DOLUTEGRAVIR**
- **Inibitori dell'Entrata/Fusione: Maraviroc** blocca il recettore **CCR5** impedendo il legame con gp120 o legano gp41 impedendo la fusione

high active anti retroviral therapy

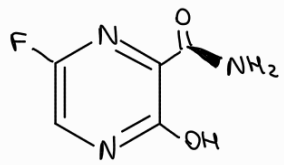
HAART: terapia combinata con farmaci a diverso meccanismo d'azione per colpire più fasi del ciclo virale e ridurre l'insorgenza di resistenze. (2 vs trascrittasi (NRTI) + 1 vs integrasi)

7: Riportare le strutture chimiche di almeno un farmaco usato nella terapia antiinfluenzale con meccanismo inibente la polimerasi.

RIBAVIRINA



FAVIPIRAVIR



8: Descrivere la strategia HAART per la cura dell'AIDS.

La strategia HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) è un trattamento combinato usato per gestire l'infezione da HIV e prevenire la progressione verso l'AIDS. Con i farmaci a disposizione non è possibile eradicare perché il DNA virale integrato può rimanere silente per lunghi periodi e poi ricominciare a trascrivere in seguito a eventi epigenetici, ma la ricerca si è spinta avanti con efficaci terapie farmacologiche a vita. La HAART consiste in un cocktail di farmaci con meccanismi d'azione diversi per colpire in più punti la replicazione del virus dell'HIV ed evitare l'evoluzione di resistenza. Una prima linea di terapia prevede gli inibitori delle integrasi a cui si associano NRTI, NNRTI, inibitori delle proteasi e inibitori dell'entrata/fusione. **SPESSO 2 NRTI + 1 VS INTEGRASI**

9: Elencare le tipologie di farmaci utilizzati nella cura dell'influenza.

I farmaci antinfluenzali si dividono in diverse classi, in funzione del loro meccanismo di azione:
- inibitori della matrice 2 (amantadina e rimantadina) stabilizzano il rivestimento del virus e non permettono la fusione; **(scapsidamento)**
- inibitori della neuraminidasi (zanamivir, oseltamivir, peramivir, e laninamivir) mimano l'acido sialico;
- inibitori della polimerasi (ribavirina e favipiravir) blocco sintesi RNA, si tratta di acidi nucleici mascherati. **rna-polimerasi**

10: Elencare le classi di farmaci utilizzati nella cura dell'epatite di tipo C.

Gli antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento delle infezioni da HCV comprendono:
- inibitori della proteasi NS3/4A } **peptido mimetici**
- inibitori della proteina NS5A
- inibitori della polimerasi NS5B di tipo nucleosidico e non nucleosidico (quelli di tipo non nucleo. sono **inibitori allosterici**)

I DAA stanno ora sostituendo la combinazione di interferoni pegilati e ribavirina, lo standard di cura per il trattamento delle infezioni croniche da HCV prima del 2013.

11: Descrivere come sono stati progettati gli inibitori della neuraminidasi.

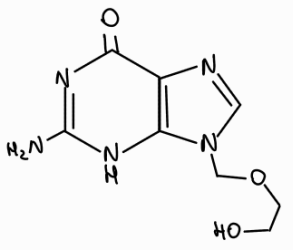
Gli inibitori della neuraminidasi sono importanti farmaci antinfluenzali caratterizzati dalla presenza di un nucleo diidropiranico o cicloesanico derivato. Agiscono bloccando la neuraminidasi virale, enzima responsabile della scissione del legame tra il virus e i residui di acido sialico presenti sulla membrana della cellula ospite, processo necessario per il rilascio e la diffusione dei nuovi virioni.

L'inibizione della neuraminidasi impedisce quindi il distacco del virus dalla cellula infettata, causando l'accumulo dei virioni sulla superficie cellulare e riducendo la propagazione dell'infezione alle cellule vicine.

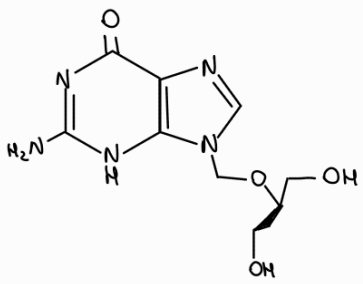
Questi farmaci sono stati progettati studiando il substrato naturale dell'enzima, cioè l'acido sialico: infatti mimano strutturalmente l'acido sialico e si legano al sito attivo della neuraminidasi. Per la loro progettazione è stato fondamentale l'impiego di tecniche di molecular modeling, dove studiando la struttura di inibitori complessa è stato possibile ottimizzare la struttura di questi farmaci. **drug design razionale**

12: Riportare le strutture chimiche di almeno un farmaco usato nella terapia anti-herpes con meccanismo a terminazione di catena. **ANALOGHI NUCLEOSIDICI ACICLICI**

ACICLOVIR

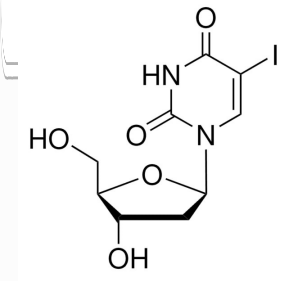


GANCICLOVIR



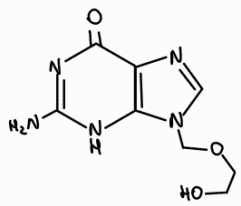
13: Riportare la struttura chimica di almeno un farmaco usato nella terapia antivirale HSV-1 della serie dei nucleosidici.

DERIVATI 5'-SOSTITUITI DELLA 2 DEOSSI-URIDINA



idoxuridina

serie analoghi nucleosidici aciclici: ACICLOVIR

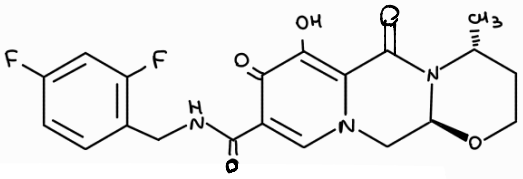


---------- 2 Domande da 2 punti ----------

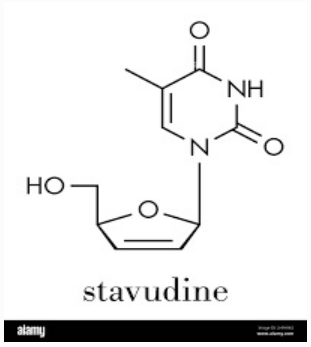
1: Riportare un esempio di combinazione HAART con le strutture dei farmaci elencati.

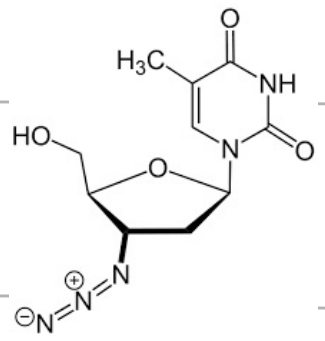
La combinazione HAART più comune prevede l'utilizzo di un inibitore delle integrasi e due NRTI:

- Dolutegravir (inibitore integrasi)



- Lamivudina + Abacavir (NRTI)



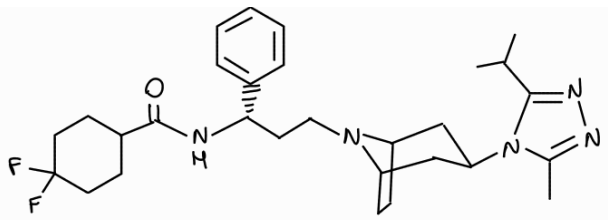


ZIDOVUDINA

2: Indicare cosa sono gli inibitori dell'entrata del virus e riportare la struttura del Maraviroc.

Gli inibitori dell'entrata del virus sono farmaci antivirali che impediscono l'ingresso dell'HIV nella cellula ospite bloccando l'interazione tra la gp120 virale e i recettori cellulari dei linfociti T helper. In particolare possono agire sul corecettore CCR5 oppure sulla proteina gp41 coinvolta nella fusione delle membrane.

Il Maraviroc è un antagonista del recettore CCR5: si lega al corecettore cellulare impedendo l'interazione della gp120 con la superficie della cellula ospite e quindi l'ingresso del virus. L'Enfuvirtide invece agisce sulla gp41, bloccando il processo di fusione tra membrana virale e membrana cellulare.



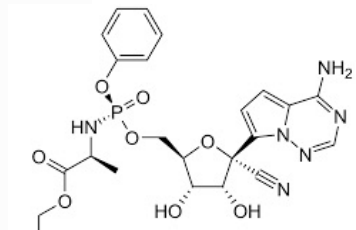
MARAVIROC

N.B

REMDESIVIR; per chi mi aiuta nel a copiare, questa è la struttura; mandamela più grande

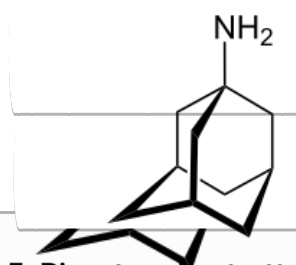
3: Riportare un esempio di farmaco anti-COVID che si usa in associazione con altri farmaci.

Un esempio di farmaco anti-COVID che si usa in associazione con altri farmaci è il Remdesivir, un antivirale utilizzato nel trattamento di pazienti ospedalizzati nei casi moderati o gravi. Può essere associato al corticosteroide Desametasone per ridurre l'infiammazione o con il Baricitinib con la stessa funzione, qualora i corticosteroidi non fossero raccomandati

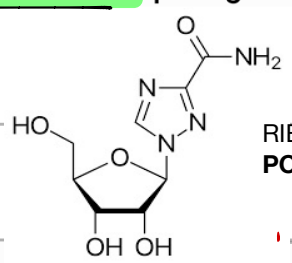


va mandata grande (2 screen)

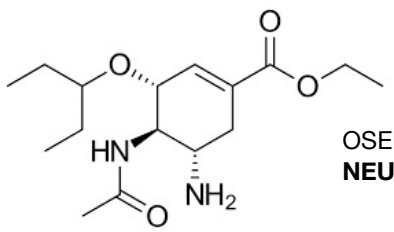
4: Riportare un esempio di farmaci antiinfluenzali per ogni classe studiata.



AMANTADINA **M2**



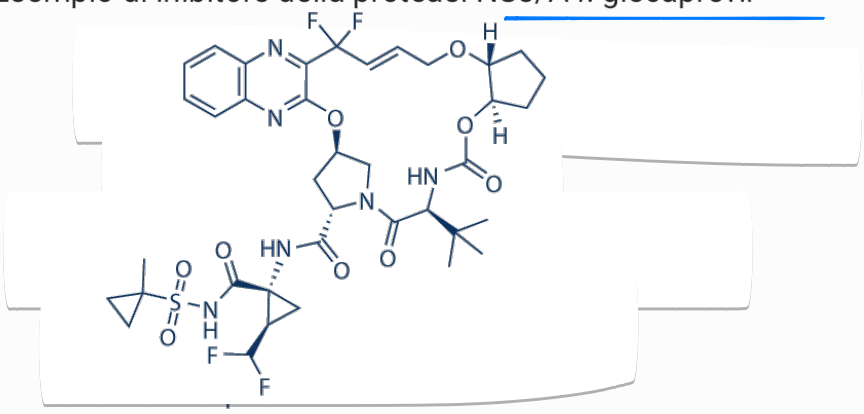
RIBAVIRINA - **POLIMERASI**



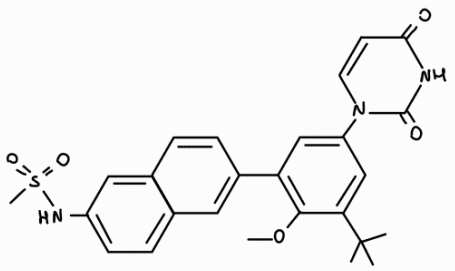
OSELTAMIVIR - **NEURAMINIDASI**

5: Riportare la struttura di un inibitore della proteasi NS3/A4 e uno della polimerasi NS5B.

Esempio di inibitore della proteasi NS3/A4: glecaprevir

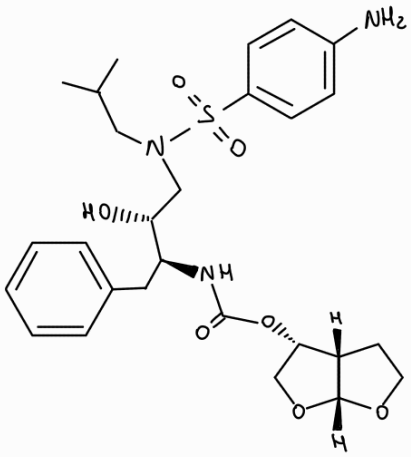


Esempio di inibitore della polimerasi NS5B: desabuvir

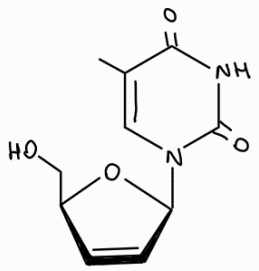


6: Riportare la struttura di un inibitore della proteasi dell'HIV-1 e uno della trascrittasi inversa dell'HIV-1.

Inibitore della proteasi: daranuvir

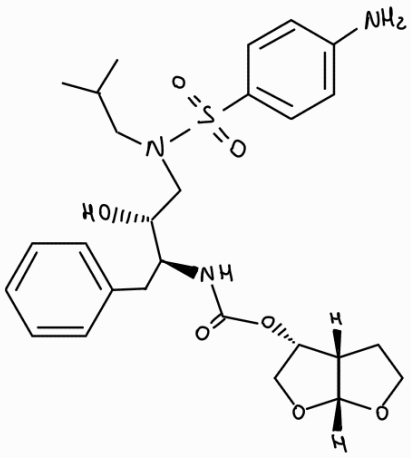


Inibitore trascrittasi inversa (NRTI): stavudina

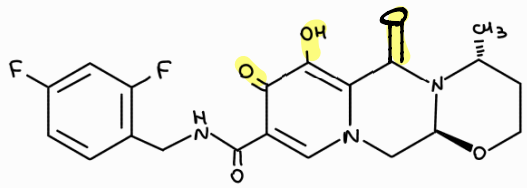


7: Riportare la struttura di un inibitore della proteasi dell'HIV-1 e uno della integrasi dell'HIV-1.

Inibitore della proteasi: darunavir

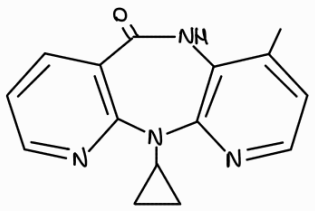


Inibitore integrasi: dolutegravir

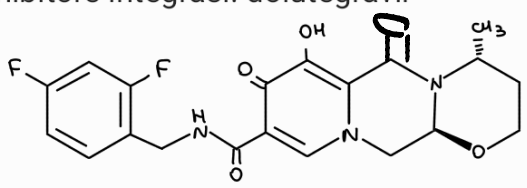


8: Riportare la struttura di un inibitore NNRT dell'HIV-1 e uno della integrasi dell'HIV-1.

Inibitore NNRTI: nevirapina

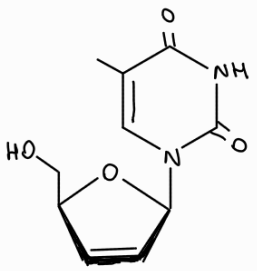


Inibitore integrasi: dolutegravir

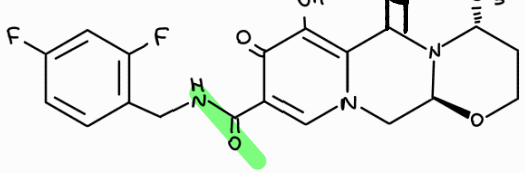


9: Riportare la struttura di un inibitore NRT dell'HIV-1 e uno della integrasi dell'HIV-1.

Inibitore NTRI: stavudina



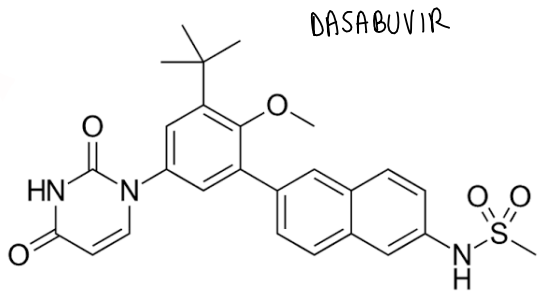
Inibitore integrasi: dolutegravir

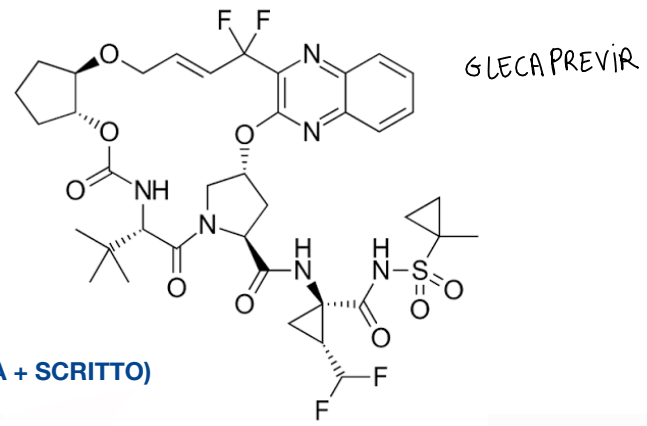


10: Riportare la struttura ed il meccanismo di azione di almeno due farmaci usati nella terapia dell'infezione da HCV.

Due importanti farmaci usati nella terapia dell'HCV sono il Dasabuvir e il Glecaprevir.
Il Dasabuvir è un inibitore non nucleosidico della RNA-polimerasi virale NS5B. Si lega a un sito allosterico dell'enzima inducendo modificazioni conformazionali che bloccano la sintesi dell'RNA virale e quindi la replicazione del virus.

Il Glecaprevir è invece un inibitore della proteasi virale NS3/4A. Si lega al sito attivo della proteasi impedendo il clivaggio delle poliproteine virali necessario alla formazione delle proteine mature dell'HCV. Questo blocca la maturazione e la replicazione del virus.





2 SCREEN (1 X STRUTTURA + SCRITTO)

11: Riportare il meccanismo di azione degli inibitori della biosintesi dell'acido sialico.

Gli inibitori della neuraminidasi (es. oseltamivir, zanamivir) sono analoghi strutturali dello stato di transizione dell'acido sialico e inibiscono la neuraminidasi virale, enzima che idrolizza i residui terminali di acido sialico presenti sulle glicoproteine della cellula ospite.
Normalmente la neuraminidasi scinde il legame tra il virus e i recettori di membrana contenenti acido sialico, permettendo il distacco dei nuovi virioni dalla superficie cellulare e la diffusione dell'infezione alle cellule vicine. Gli inibitori della neuraminidasi impediscono questa scissione enzimatica, causando l'accumulo dei virioni sulla membrana della cellula ospite e riducendo la propagazione virale.

12: Riportare le relazioni struttura-attività degli inibitori della biosintesi dell'acido sialico.

L'analisi SAR dei farmaci inibitori delle neuroaminidasi (e indirettamente della biosintesi dell'acido sialico) mettono in evidenza molti aspetti associati alla struttura e alla funzione delle molecole:
- il nucleo centrale, diidropiranico-tipo, è il core delle molecole ANCHE **CICLOESANICO**
- l'OH dello zucchero legato lateralmente, simil trialosio, favorisce la formazione di legami idrogeno
- gruppi guanidino-amminico vanno anche loro a formare dei legami idrogeno
- il gruppo carbossilico favorisce le interazioni con l'enzima

è sicuramente importante la stereochimica assoluta (**simile all'acido sialico**

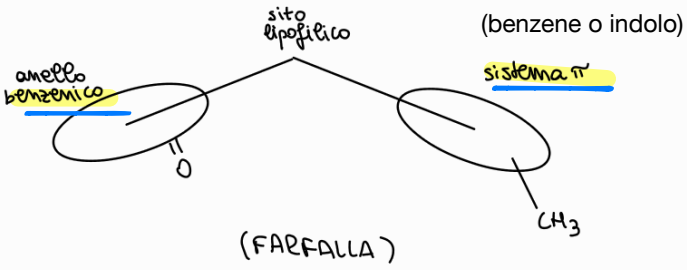
13: Descrivere il meccanismo di azione degli inibitori della proteasi dell'HIV con riferimento all'azione dell'enzima. **LE PROTEASI SONO IDROLASI DI AMMIDI, sono omodimeriche, formate ovvero da 2 subunità identiche; presentano 4 siti S1 -S2 / S1' -S2'**

Gli inibitori delle proteasi sono farmaci che bloccano la proteasi virale HIV-1, un enzima essenziale per la maturazione del virus. La proteasi HIV possiede una simmetria C2 ed è costituita da due subunità che formano un sito attivo contenente due residui di acido aspartico catalitici. Inoltre presenta due "flap" mobili che si aprono per permettere l'ingresso della catena polipeptidica virale e successivamente si richiudono sul substrato.
La funzione della proteasi è quella di catalizzare l'idrolisi dei legami ammidici delle poliproteine virali, trasformandole in proteine strutturali ed enzimatiche mature necessarie alla formazione del virione infettivo. Nel sito attivo i due aspartati coordinano una molecola d'acqua che agisce da nucleofilo nella reazione di idrolisi del legame peptidico, con formazione finale dei frammenti carbossilico e amminico.
Gli inibitori della proteasi mimano l'intermedio tetraedrico della reazione di idrolisi dell'ammide; **grazie al loro gruppo idrossietilico (-OH) mimano tale intermedio, poi legano sempre attraverso tale gruppo gli ASPARTATI solo che il gruppo -OH a differenza dell'ammidico non è idrolizzabile = INIBIZIONE DELLA PROTEASI**

- ✅ il gruppo idrossietilico è un isostero non idrolizzabile del legame peptidico;
- ✅ manca il carbonile scindibile dell'ammide;
- ✅ la proteasi riconosce il falso stato di transizione ma non può completare l'idrolisi.

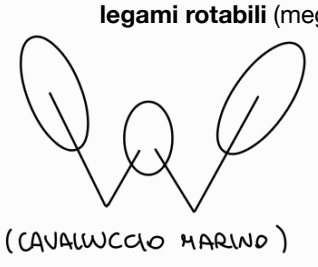
14: Descrivere le relazioni struttura-attività per i farmaci NNRTI dell'HIV-1.

Nei farmaci NNRTI si osserva una zona ricca di elettroni pi greco, generalmente un benzene o un indolo, legata ad una catena laterale (un metile) che è spazialmente contrapposta a una zona ricca di elettroni pi greco che possiede un carbonile. Queste zone sono legate da un ponte intermedio lipofilico e tra loro formano un angolo di 118-115°. Il primo modello sviluppato si chiama "ad ali di farfalla" ed è un farmacoforo. Successivamente vista la troppa rigidità e quindi l'incapacità di agire contro i mutanti, sono stati inseriti legami rotabili. Da qui si è studiato il modello "a cavalluccio marino" in cui una delle due ali del modello a farfalla si muove, quindi diventa flessibile e si adatta meglio alle mutazioni.



(benzene o indolo)

legami rotabili (meglio vs mutazioni)



15: Descrivere le relazioni struttura-attività per i farmaci inibitori della proteasi dell'HIV-1.

-Core centrale contenente un isostero del legame peptidico **(idrossietile/idrossietilammina) che mima l'intermedio tetraedrico dell'idrolisi e forma legami a idrogeno con i due residui di acido aspartico catalitici.**
-Catene laterali prevalentemente idrofobiche che occupano le tasche **S1, S2, S1' e S2'** della proteasi, aumentando l'affinità.
-Gruppi carbonilici, solfonammidici (SO_2NH) o altri gruppi polari instaurano **legami a idrogeno diretti o mediati da acqua strutturale** con altri residui (aa.) del sito attivo, incrementando la potenza.

Nel **darunavir** il gruppo **bis-tetraidrofurano** (bis-THF) instaura molteplici legami a idrogeno con gli atomi del **backbone** della proteasi, anziché con le catene laterali degli amminoacidi. Poiché il backbone è molto più conservato delle catene laterali, **queste interazioni mantengono elevata l'affinità anche nei confronti delle proteas mutate**, conferendo elevata potenza e una maggiore barriera allo sviluppo di resistenze.

16: Descrivere le relazioni struttura-attività per i farmaci inibitori dell'integrasi dell'HIV-1.

- **TRIADE CHELANTE (farmacoforo essenziale): generalmente costituita da sistemi di-cheto, tri-cheto o cheto- enolici in grado di coordinare due ioni Mg^{2+} presenti nel sito attivo dell'integrasi, bloccando l'int.**
- **SOSTITUENTE IDROFOBICO AROMATICO** si inseriscein una **tasca idrofobica** adiacente al sito attivo e stabilizza il legame mediante **interazioni idrofobiche e di Van der Waals**. coordina anche il gruppo chelante

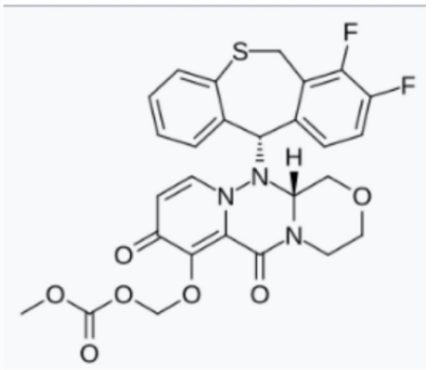
La rimozione della porzione aromatica idrofobica determina una drastica perdita o abolizione dell'attività.
Sostituenti lipofili (tiofenilici, furanilici, tiofen-fenilici) aumentano l'affinità per la tasca idrofobica e la potenza inibitoria.
Gruppi amminici, ammidici ed eteroaromatici possono migliorare ulteriormente affinità, selettività e proprietà farmacocinetiche.

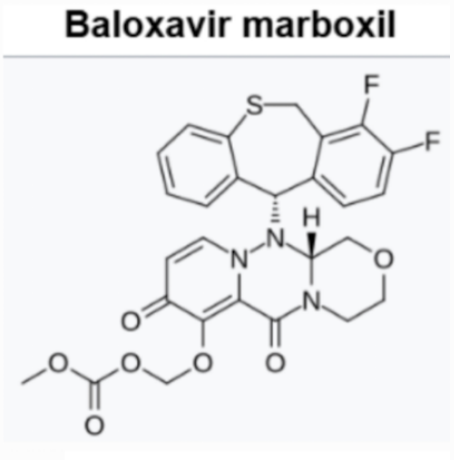
Triade chelante → Mg^{2+} → sito catalitico = blocco
Gruppo benzilico/idrofobico → tasca idrofobica → ancoraggio del farmaco
Risultato finale → blocco dello strand transfer del DNA virale.

17: Riportare la struttura del Baloxavir marboxil e l'indicazione del meccanismo di azione.

Il baloxavir marboxil è un farmaco somministrato per via orale, appartenente a una nuova classe di farmaci. Viene somministrato in un'unica dose ed è utilizzato per il trattamento dell'influenza acuta e non grave in individui di età pari o superiore ai 12 anni, che presentano sintomi da meno di 24 ore. Il suo meccanismo d'azione consiste nell'inibizione dell'endonucleasi nella subunità PA della polimerasi virale e impedisce la trascrizione dell'mRNA virale. Consente di trattare in modo efficace l'infezione da virus dell'influenza A o B con una sola dose e ha mostrato una riduzione maggiore della carica virale rispetto all'oseltamivir. **il farmaco inibisce una endonucleasi cap-dipendente della polimerasi virale bloccando la sintesi di m-rna**

Baloxavir marboxil

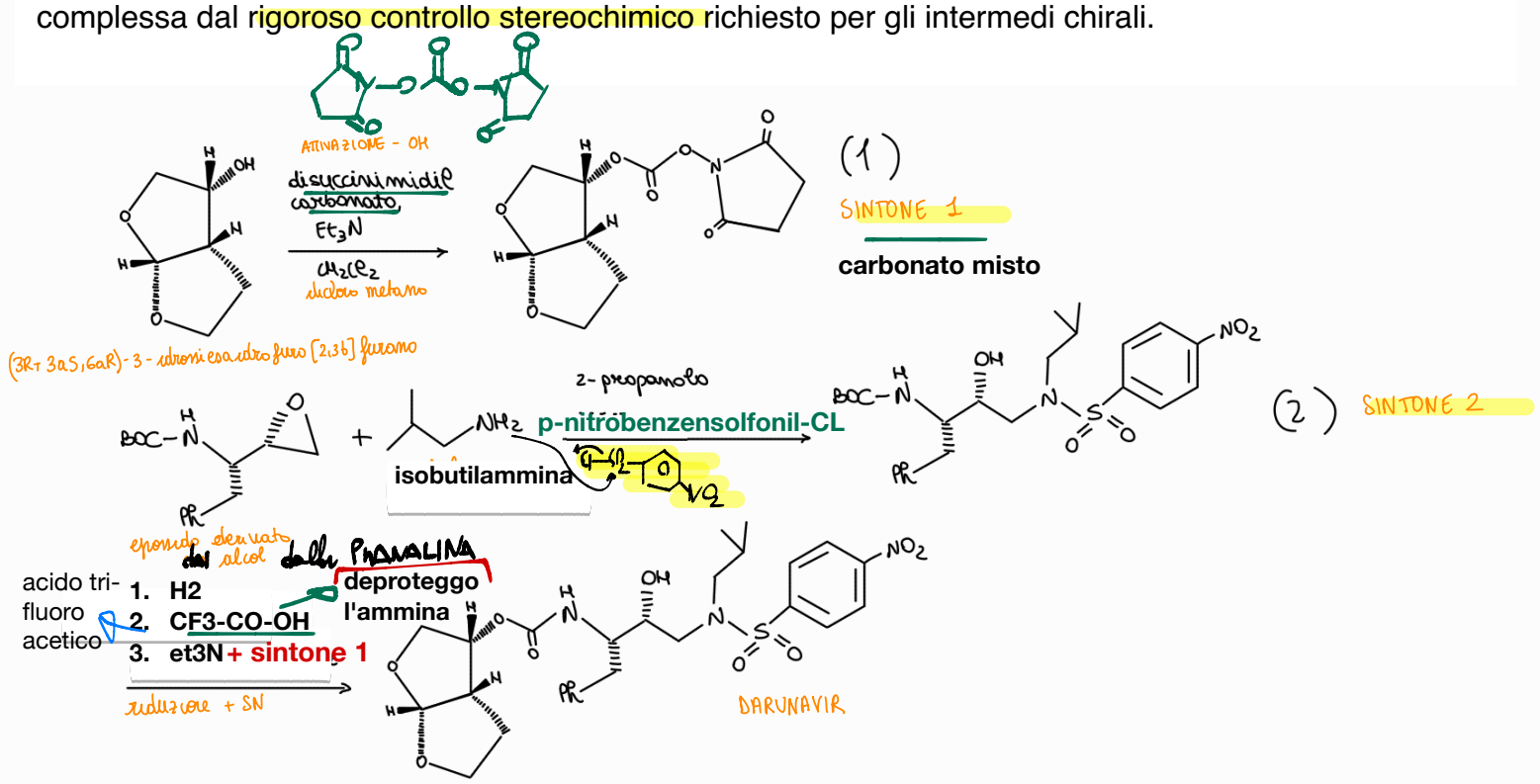




---------- 3 Domande da 3 punti ----------

1: Riportare la struttura e lo schema della sintesi del Darunavir descrivendone i passaggi sintetici in dettaglio ed il meccanismo di inibizione.

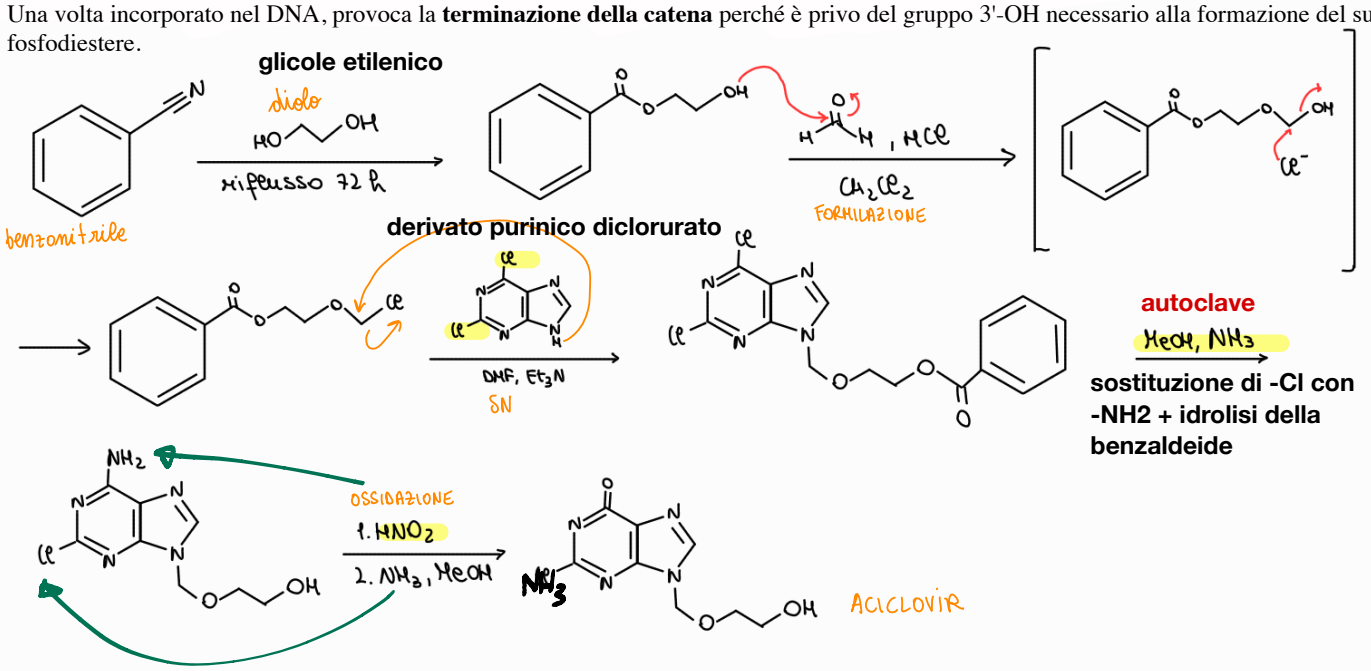
Il darunavir è un farmaco che agisce come inibitore delle proteasi dell'HIV-1. Per la sintesi si parte dal (3R,3aS,6aR)-3-idrossiesaidrofurano[2,3-b]furano che, tramite disuccinimidil carbonato in ambiente basico e diclorometano, porta all'attivazione del gruppo ossidrilico rendendolo più reattivo per il passaggio successivo. Parallelamente viene preparato il secondo sintone a partire da un epossido derivato dall'alcol corrispondente alla fenilalanina, fatto reagire con isobutilammina. Sintone 1 e sintone 2 reagiscono quindi tramite sostituzione nucleofila formando l'intermedio chiave che, opportunamente trattato per riduzione, porta al Darunavir. La sintesi, pur essendo relativamente lineare, è resa complessa dal rigoroso controllo stereochimico richiesto per gli intermedi chirali.



2: Riportare la struttura e la sintesi dell'Aciclovir descrivendone ogni passaggio ed il meccanismo di inibizione. **2 screen**

L'aciclovir è un analogo nucleosidico aciclico della guanosina che agisce come terminatore di catena della sintesi del DNA virale; la mancanza dell'OH in posizione 3' impedisce infatti l'allungamento della catena del DNA nascente. La sintesi parte dal benzonitrile, che viene sottoposto a riflusso per 72 ore con glicole etilenico mediante un'idrolisi spinta del nitrile: inizialmente si forma la benzammide, poi l'acido benzoico e infine il monoestere del glicole etilenico. Successivamente il derivato subisce una reazione di clorometilazione/ formilazione con paraformaldeide e HCl, ottenendo un derivato clorurato attivato con formazione di un intermedio emiacetalico. Parallelamente viene preparato il nucleo eterociclico clorurato che reagisce con questo intermedio tramite sostituzione nucleofila formando il legame tra i due frammenti molecolari. A questo punto il cloro viene sostituito da un gruppo amminico grazie all'ammoniaca, con contemporanea liberazione della benzaldeide e formazione del gruppo ossidrilico. Infine si esegue un'ossidazione con acido nitroso ottenendo il carbonile e la successiva sostituzione dell'ultimo cloro con un gruppo amminico porta all'aciclovir.

L'aciclovir è un **analogo aciclico della 2'-deossiguanosina.**
Dopo **fosforilazione** da parte della **timidina chinas**i virale e successivamente delle chinasi cellulari ad aciclovir trifosfato, compete con il **dGTP** per l'incorporazione da parte della DNA polimerasi virale.
Una volta incorporato nel DNA, provoca la **terminazione della catena** perché è privo del gruppo 3'-OH necessario alla formazione del successivo legame fosfodiestere.

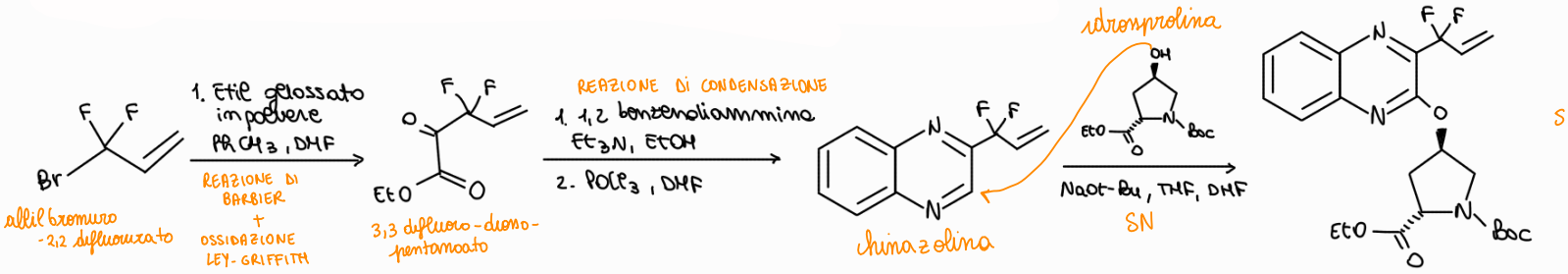


3: Riportare la struttura e lo schema della sintesi del Glecaprevir descrivendone i passaggi sintetici in dettaglio ed il meccanismo di inibizione. **QUESTO ABOMINIO è COSì COMPLICATO CHE VANNO MANDATI Più SCREEN (non so nulla)**

Il Glecaprevir è un farmaco impiegato contro il virus HCV ed il suo meccanismo d'azione si basa sull' inibizione dellla serin proteasi NS3/4A. La sintesi viene divisa in tre parti, una per ogni sintone: sintone 34, sintone 38 e sintone 44.

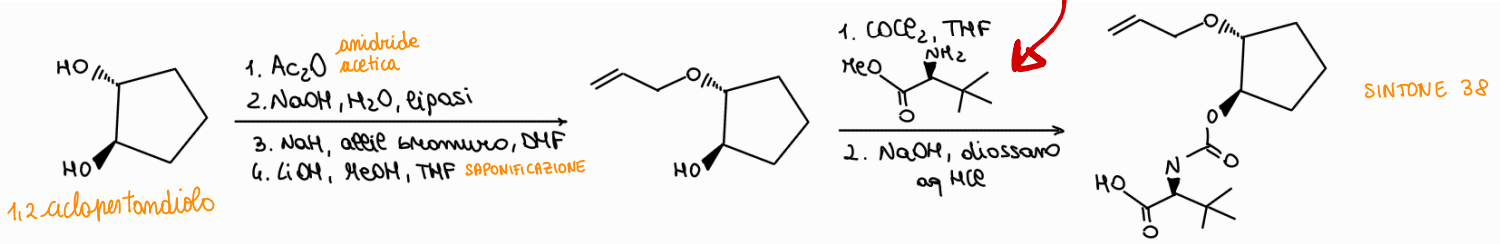
Sintesi Sintone 34

Si parte da un allil-bromuro 2,2-difluorurato che reagisce con etil gliossilato in presenza di indio secondo la reazione di Barbier. Successivamente avviene un'ossidazione di Ley-Griffith ottenendo il 3,3-difluoro-diosso-pentanoato. Il composto reagisce con 1,2-benzendiammina formando una chinazolina, successivamente ciclizzata con POCl3 e N,N-dimetilformammide. La chinazolina reagisce infine con idrossiprolina tramite sostituzione nucleofila in posizione 2 ottenendo il sintone 34.



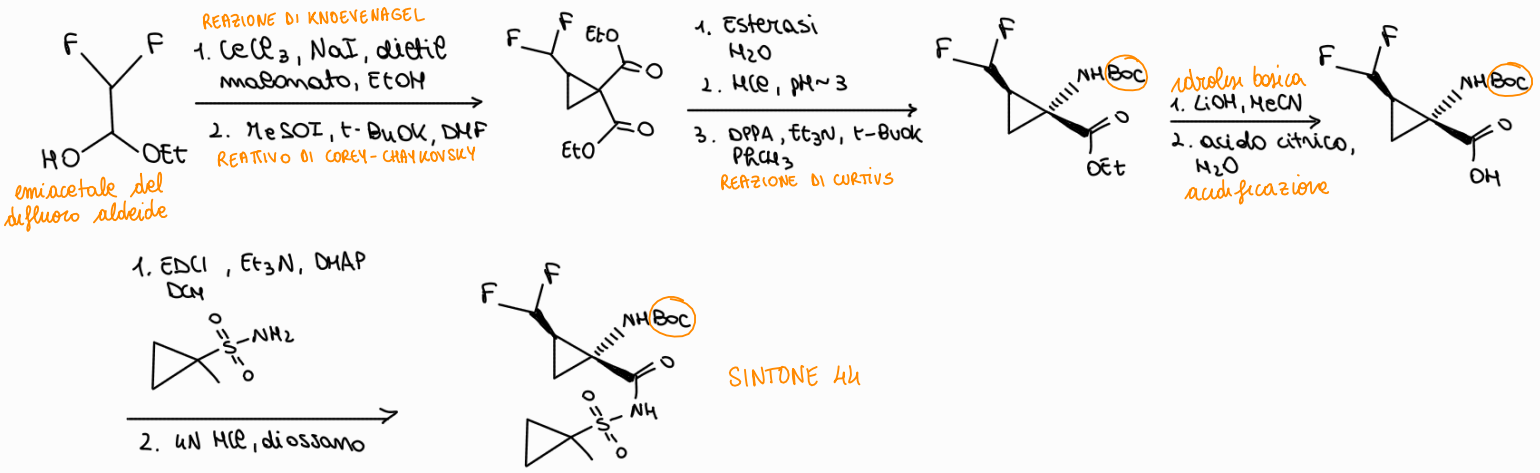
Sintesi Sintone 38

Si parte dal 1,2-ciclopentandiolo che viene inizialmente diacetilato con anidride acetica in condizioni basiche. Una lipasi rimuove selettivamente un solo gruppo acetile lasciando un ossidrile libero, che viene fatto reagire con un allil-bromuro. Dopo saponificazione si ottiene un ciclopentanone allile derivato che reagisce con fosgene(COCl2) formando un intermedio attivato; questo viene fatto reagire con terz-butilglicina formando il carbammato finale corrispondente al sintone 38.

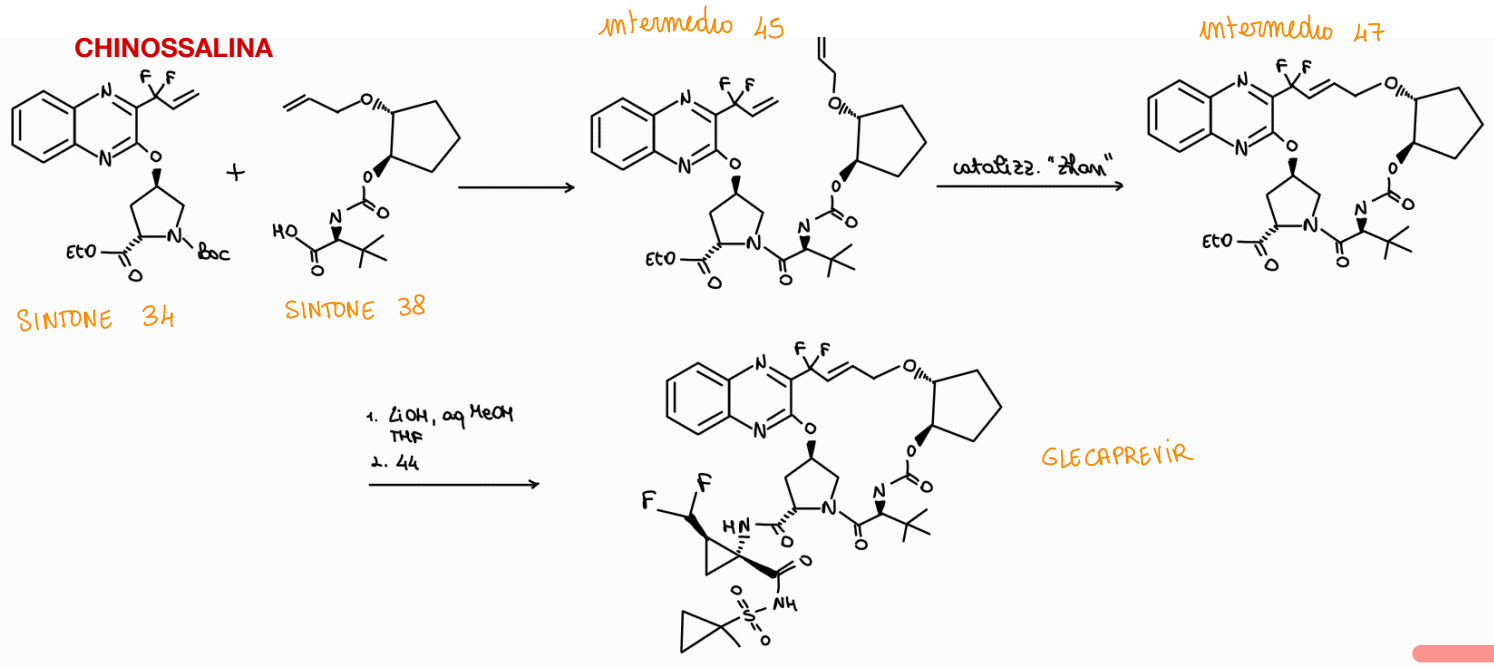


Sintesi Sintone 44

Si parte da un emiacetale difluoro-aldeidico che tramite condensazione di Knoevenagel con dietil malonato,cloruro di cesio e ioduro di sodio forma un derivato ilidenico. Successivamente, mediante il reattivo di Corey-Chaykovsky (viene utilizzato il trimetilsolfoioduro con uscita del trimetilsolfonio), si ottiene il derivato ciclopropanico. Il composto viene parzialmente idrolizzato(=esterificazione di un solo estere) e successivamente sottoposto a riarrangiamento di Curtius per trasformare l'acido in ammina protetta Boc. Infine si esegue un'idrolisi basica+acidificazione seguita da attivazione con EDCI per ottenere il sintone 44. EDCL attiva il carbonile: la carbodiammide reagisce con il carbossililato dell'acido, formando una sorta di urea mascherata che reagendo con un'ammina forma un'immide.



I sintoni 34 e 38 reagiscono formando l'intermedio 45 che, tramite **metatesi catalitica**, porta all'intermedio 47. Quest'ultimo reagisce infine con il sintone 44 ottenendo il Glecaprevir.



4: Riportare la struttura e la sintesi dell'Oseltamivir descrivendone ogni passaggio ed il meccanismo di inibizione.

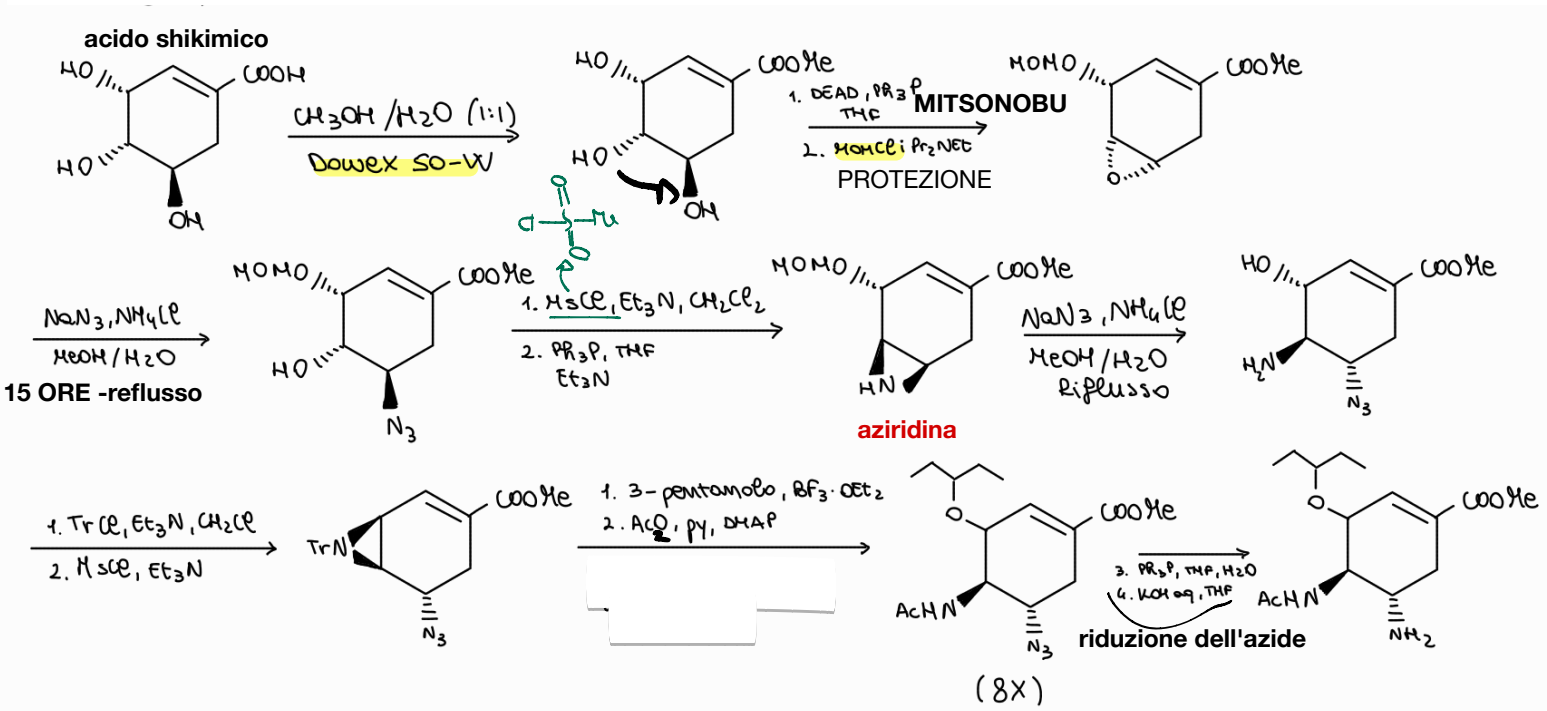
2 screen

L'Oseltamivir è un inibitore della neuraminidasi virale; impedisce il rilascio delle nuove particelle virali dalla cellula ospite bloccando la diffusione dell'infezione.
mima lo stato di transizione dell'acido sialico e si lega con elevata affinità al sito attivo della neuraminidasi. In questo modo impedisce il distacco dei residui di acido sialico dalla superficie della cellula ospite e delle particelle virali neoformate, bloccando il rilascio e la diffusione del virus verso nuove cellule.

La sintesi parte dall'acido shikimico, che viene trasformato nel corrispondente estere metilico. Successivamente una reazione di Mitsunobu porta alla formazione di un epossido tra gli ossidrili in posizione 5 e 6. Dopo protezione dell'ossidrile residuo, l'epossido viene aperto con azide, introducendo il primo precursore amminico.

L'ossidrile ottenuto viene convertito in mesilato e, dopo riduzione dell'azide ad ammina, si realizza una ciclizzazione intramolecolare con formazione di un'aziridina. L'aziridina viene riaperta con azide ottenendo la sostituzione dell'ossidrile con un gruppo amminico. Dopo protezione dell'ammina e nuova mesilazione si forma una seconda aziridina, che viene aperta con 3-pentanolo, introducendo la caratteristica catena pentossilica del farmaco.

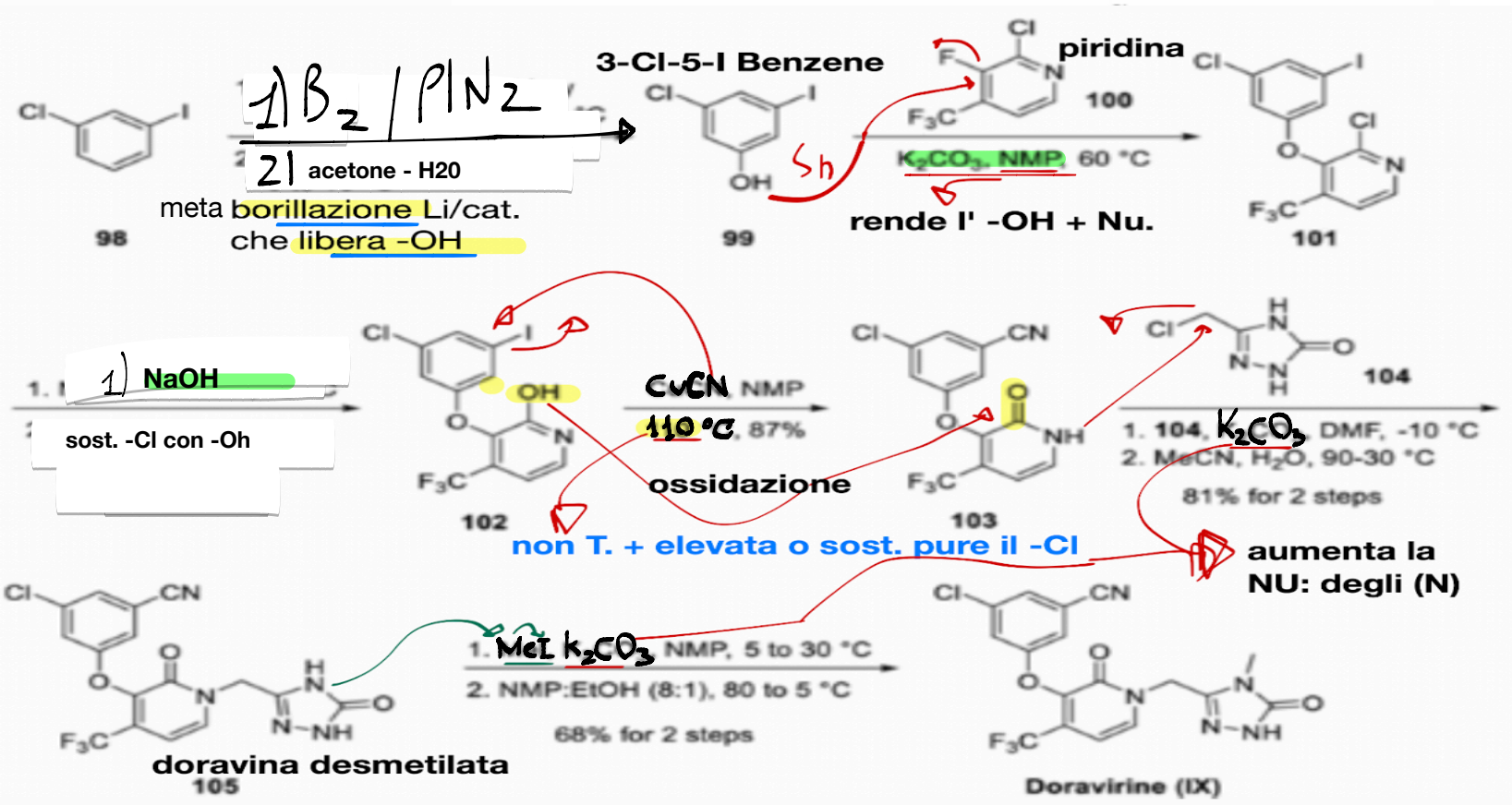
Infine si rimuovono i gruppi protettivi, si effettua l'acetilazione dell'ammina e la riduzione finale dell'azide, ottenendo l'Oseltamivir.



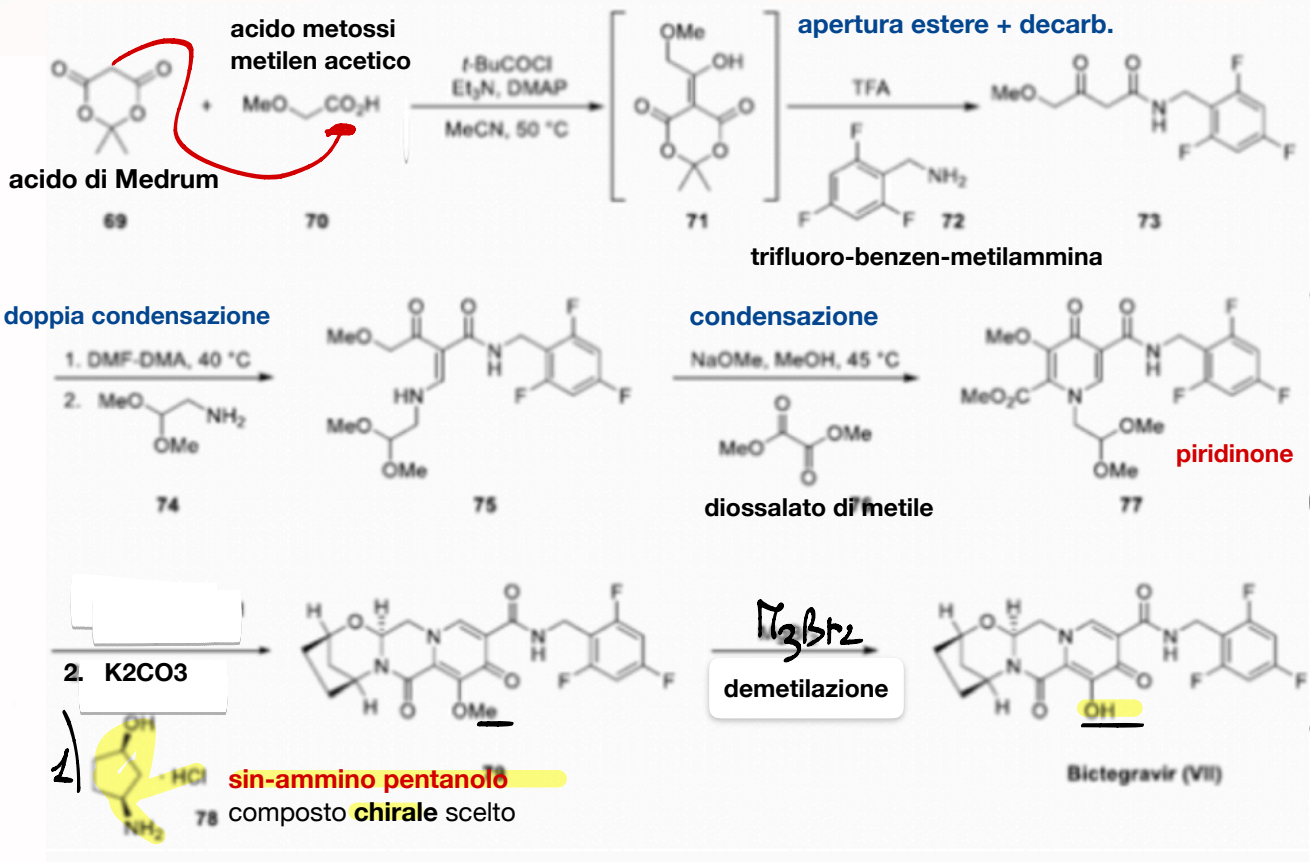
5: Riportare la struttura e la sintesi della Doravirina descrivendone ogni passaggio ed il meccanismo di inibizione. **2 screen**

La Doravirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) impiegato nella terapia dell'HIV-1. Si lega ad un sito allosterico della trascrittasi inversa inducendo una modifica conformazionale dell'enzima e bloccando la sintesi del DNA virale a partire dall'RNA.

La sintesi parte da uno iodo-clorobenzene, che mediante borilazione e successiva idrolisi viene convertito nel corrispondente 3-cloro-5-iodofenolo. Il fenolo reagisce quindi con una piridina fluorurata trifluorometilata tramite sostituzione nucleofila aromatica formando un etere diarilico. Successivamente il cloro della piridina viene sostituito da un ossidrile e lo iodio aromatico viene convertito in gruppo ciano, ottenendo l'intermedio nitrilico. Questo viene fatto reagire con un derivato triazolico mediante sostituzione nucleofila aromatica formando la doravirina desmetilata. L'ultimo passaggio consiste nella metilazione dell'azoto del triazolo con ioduro di metile, ottenendo la Doravirina.



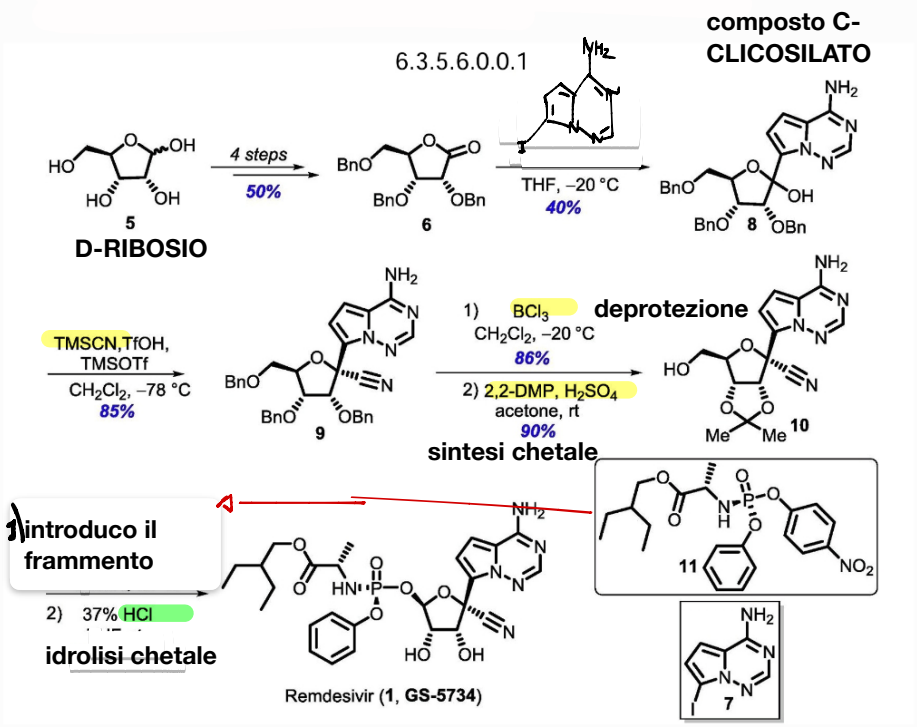
6: Riportare la struttura e la sintesi del Bictegravir descrivendone ogni passaggio ed il meccanismo di inibizione. 2 screen



BICTEGRAVIR: **INIBITORE DELLE INTEGRASI**, meccanismo di inibizione BASATO sulla chelazione del Mg2+ presente nel sito attivo dell'enzima, impedendo in tale modo l'integrazione del Dna virale in quello della cellula ospite.
La sintesi parte dall'**acido di Meldrum**, che reagisce con un derivato dell'**acido metossiacetico** formando un intermedio **β-chetoestere**. Questo viene fatto reagire con la **2,4,6-trifluorobenzilammina**, ottenendo un derivato amidico che, mediante trattamento con **DMF-DMA**, viene convertito nell'intermedio enaminonico necessario per la successiva ciclizzazione. La condensazione con il **diossalato di metile** porta alla formazione del nucleo eterociclico piridinonico. Successivamente viene introdotto il frammento chirale caratteristico del farmaco mediante **sostituzione nucleofila aromatica**, ottenendo il penultimo intermedio. L'ultimo passaggio consiste nella **demetilazione del gruppo metossilico**, che genera il gruppo ossidrilico coinvolto nella chelazione del magnesio e porta alla formazione del **Bictegravir**.

7: Riportare la struttura e la sintesi del Remdesivir descrivendone ogni passaggio ed il meccanismo di inibizione.

anche qui 2 screen (uno per testo e uno per sintesi)



Il Remdesivir è un profarmaco antivirale che, una volta entrato nella cellula, viene convertito nel corrispondente nucleotide trifosfato, inibitore della RNA-polimerasi RNA-dipendente (RdRp) virale. Il metabolita attivo viene incorporato nell'RNA nascente causando l'arresto della replicazione virale.

La sintesi parte dal D-ribosio, convertito nel corrispondente ribonolattone tri-O-benzilato. Su questo intermedio viene introdotta la nucleobase modificata 4-ammino-7-iodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina ottenendo il composto C-glicosilato. Successivamente viene introdotto il gruppo ciano, caratteristico del farmaco, e i gruppi benzilici vengono rimossi mediante deprotezione. I due ossidrili secondari vengono quindi protetti come chetale isopropilidenico. In seguito viene introdotto il frammento fosforamidato, responsabile della natura di profarmaco del Remdesivir. L'ultima fase consiste nell'idrolisi del gruppo isopropilidenico con liberazione degli ossidrili e ottenimento del Remdesivir.

========== 6: Apparato Digerente ==========

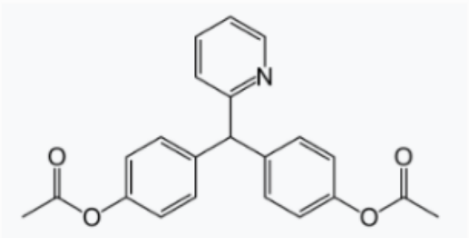
---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Elencare le classi di farmaci che sono indicati come antiemetici e come devono essere impiegati.

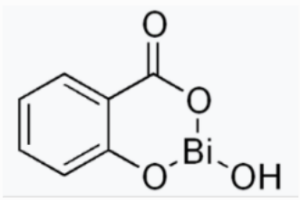
- **Antimuscarinici M1**: bloccano i recettori muscarinici M1 coinvolti nella trasmissione vestibolare del riflesso emetico. Impiego: cinetosi/mal da movimento.
- **Antistaminici H1**: bloccano i recettori istaminici H1 a livello vestibolare e centrale.Impiego: cinetosi, nausea vestibolare.
- **Antagonisti dopaminergici D2**: bloccano i recettori dopaminergici D2 della CTZ; alcuni hanno anche effetto procinetico gastrointestinale.Impiego: vomito da stimolazione centrale e disturbi gastrointestinali.
- **Antagonisti serotoninergici 5-HT3**: bloccano i recettori 5-HT3 della serotonina, coinvolti nel riflesso emetico periferico e centrale.Impiego: vomito da chemioterapia, radioterapia e post-operatorio.
- **Antagonisti NK1**: bloccano i recettori NK1 della sostanza P, importante nel vomito intenso e ritardato.Impiego: vomito da chemioterapia, spesso in associazione con antagonisti 5-HT3 e corticosteroidi
- **Cannabinoidi:** agonisti/modulatori dei recettori cannabinoidi CB1 a livello centrale. Impiego: nausea e vomito da chemioterapia resistenti ad altri antiemetici.

2: Riportare la struttura di un farmaco per ognuno dei seguenti capitoli: Procinetici/lassativi e Antidiarroici

Bisacodile (Procinetici/lassativi)



Bismuto salicilato (antidiarroici)



3: Descrivere la motivazione per cui gli anticolinergici sono stati usati cone antiulcera.

I farmaci anticolinergici vengono usati come antiulcera perché sono in grado di inibire l'azione dell'acetilcolina sui recettori muscarinici nello stomaco. Dato che l'acetilcolina è il neurotrasmettitore del parasimpatico, bloccando la sua azione si va a ridurre la motilità e dunque la produzione di flusso all'interno dello stomaco. Possiamo quindi dire che agiscono a due livelli, andando a bloccare la motilità gastrica e la produizone di fluidi. Sembra che l'effetto di alleviamento dell'ulcera non sia direttamente legato all'inibizione della secrezione gastrica, ma il loro possibile effetto sulla produzione totale di acido e pepsinogeno rimane ancora sconosciuto. Tra i farmaci di origine naturale abbiamo l'atropina e la scopolamina. Si è visto che i farmaci anticolinergici agiscono di più nell'ulcera gastrica rispetto a quella duodenale perché quest'ultima è più povera di questi recettori.

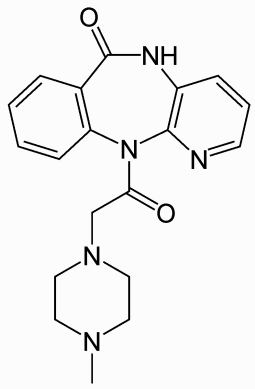
4: Descrivere la motivazione per cui deve essere preventivamente assunto un inibitore di pompa durante la cura con FANS.

Durante la cura con FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), è consigliabile assumere preventivamente un inibitore della pompa protonica (IPP) per ridurre il rischio di ulcere e lesioni gastrointestinali. Questo perché i FANS, come l'aspirina, vanno ad inibire le ciclossigenasi per ridurre la produzione delle prostaglandine, mediatori dell'infiammazione associati a febbre e dolore, che sono anche responsabili della protezione della mucosa gastrica. La mancata protezione naturale dello stomaco, associata all'aumentata produzione di acido gastrico riduce la capacità di riparazione della mucosa. Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo o esomeprazolo, riducono la produzione di acido gastrico bloccando la pompa protonica nello stomaco, aiutando così a proteggere la mucosa gastrica e prevenire ulcere e altre complicazioni gastrointestinali associate all'uso prolungato di FANS.

gli IPP inibiscono la pompa H+/K+ ATP-asica

5: Riportare la struttura di un farmaco antiulcera ad azione anticolinergica tra quelli visti durante il corso.

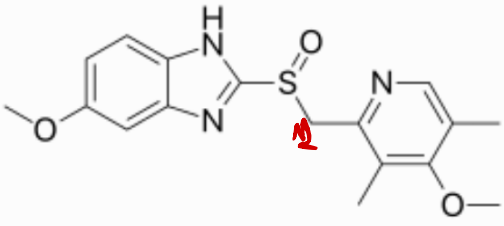
PIRENZEPINA



gli anticolinergici hanno azione:
-antiacida
-di contrasto della motilità intestinale
-antidiarroica
-antiemetica

6: Riportare la struttura di almeno un inibitore di pompa protonica

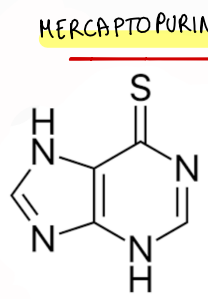
Omeprazolo



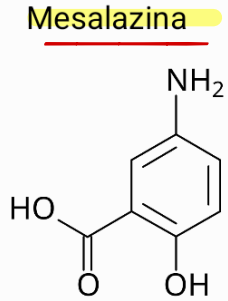
7: Indicare la struttura di almeno due farmaci usati nella terapia dell'Infiammazione Cronica Intestinale

Due esempi di farmaci utilizzati per l'infiammazione cronica intestinale sono la balsalazide e la mesalazina.

MERCAPTOPURINA



Mesalazina



8: Elencare le classi di farmaci usati per trattare nausea e vomito

RIPORTARE DOMANDA 1 DA 1 PUNTO

9: Elencare le classi di farmaci usati come antidiarroici

Le classi dei farmaci antidiarroici sono:

- **Adsorbenti/igroscopici**: caolino, pectina.Trattengono acqua e sostanze irritanti nel lume intestinale, aumentando la consistenza delle feci.
- **Modulatori della secrezione intestinale**: subsalicilato di bismuto, racecadotril.Riducono la secrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale.
- **Inibitori della motilità intestinale**: I **OPPIODI**: loperamide - **ANTISPASMOTICI**: alverina .Rallentano la peristalsi e aumentano il tempo di transito, favorendo ilriassorbimento di acqua.
- **Antagonisti 5-HT3**: alosetron.Riducono motilità e secrezione intestinale mediate dalla serotonina.
- **Antibatterici intestinali locali/non assorbibili**: rifaximina, rifamicina.Usati nelle diarree batteriche e nella diarrea del viaggiatore.
- **Ormoni antisecretori**: somatostatina, octreotide.Utili nelle diarree secretorie importanti perché riducono secrezioni gastrointestinali e motilità.

recettore 3 della serotonina

- **Sequestranti degli acidi biliari**: colestiramina, colestipolo,colesevelam.Usati nelle diarree da eccesso o malassorbimento di acidi biliari.
- **Probiotici**: fermenti lattici, yogurt/probiotici specifici.Aiutano a ripristinare la flora intestinale, soprattutto dopo infezioni oterapia antibiotica.

10: Elencare le classi di farmaci usati come antiacidi/antipeptici

- **Antiacidi neutralizzanti**: es. idrossido di magnesio.Neutralizzano direttamente l'HCl già presente nello stomaco.
- **Anticolinergici/antimuscarinici**: es. pirenzepina.Bloccano la stimolazione colinergica vagale, riducendo secrezione acida e motilità gastrica.
- **Antagonisti H_2**: es. cimetidina.Bloccano i recettori H_2 dell'istamina sulle cellule parietali, riducendo la secrezione di HCl.
- **Agonisti α_2-adrenergici presinaptici**: es. clonidina. Riducendo il rilascio di adrenalina/noradrenalina a livello delle giunzioni pre-sinaptiche mediante meccanismo a feedback negativo,diminuiscono la secrezione gastrica.
- **Inibitori di pompa protonica H^+/K^+-ATPasi:**es. omeprazolo.Bloccano irreversibilmente la tappa finale della secrezione acida; canaleH+/k+
- **Bloccanti competitivi del potassio / P-CAB**: es. vonoprazan.Inibiscono la pompa protonica competendo con il K^+
- **Analoghi delle prostaglandine**: es. misoprostolo.Riducono la secrezione acida e aumentano muco e bicarbonato comese fossere prostagland.
- **Protettori della mucosa**: es. sucralfato.Formano una barriera protettiva sulla mucosa gastrica danneggiata.
- **Composti protettivi/simil-cortisonici**: es. carbenoxolone.Favoriscono protezione e riparazione dell'epitelio gastrico.
- **Inibitori dell'anidrasi carbonica**: es. acetazolamide.Riducono la formazione di H2CO3 che poi rilascia ioni H+ nel lume, masono poco usati come antiulcera.

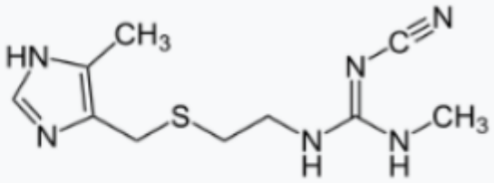
---------- 2 Domande da 2 punti ----------

1: Descrivere il meccanismo di azione e le relazioni struttura attività degli antagonisti H2 e la struttura di almeno un farmaco appartenente a questa classe di farmaci.

i farmaci antagonisti dei recettori H2 sono analoghi dell'istamina da cui hanno assorbito in nucleo imidazolico e il gruppo azotato terminale.
Essi inibendo il legame tra istamina e recettore riducono il rilascio di HCl e l'acidità di stomaco.
SAR basata su cimetidina:
-*anello aromatico* (furano-tiazolo-imidazolo); se ho l'imidazolo questo deve essere nel tautomero tau con NH vicino vicino al sostituente adiacente alla catena laterale; tau migliora l'attività, il tautomero pi la diminuisce
-*gruppo azotato terminale*; polare ma non basico x potenza massima tipo una CIANOGUANIDINA
-*catena laterale costituita da 3/4 atomi di C* per massima potenza

TUTTA LA MOLECOLA è NECESSARIA PER L'INTERAZIONE CON IL RECETTORE H2
.

Cimetidina



2: Descrivere il meccanismo di azione e le relazioni struttura attività degli Inibitori di Pompa Protonica e la struttura di un farmaco appartenenete a questa classe di farmaci.

Gli inibitori di pompa protonica (IPP), come Omeprazole ed Esomeprazole, sono farmaci antiulcera che inibiscono irreversibilmente la **H^+/K^+-ATPasi** delle cellule parietali gastriche riducendo la secrezione acida. Sono profarmaci benzimidazolici solfossidici che si attivano nei canalicoli secretori acidi della cellula parietale,dove il Ph è acido: la protonazione induce un riarrangiamento del solfossido con formazione di acido sulfenico e successivamente della sulfenamide ciclica (forma attiva). Questa reagisce con i residui di cisteina della pompa protonica formando legami disolfuro covalenti, causando un'inibizione irreversibile dell'enzima.
L'effetto dura 24–48 ore nonostante la breve emivita plasmatica.

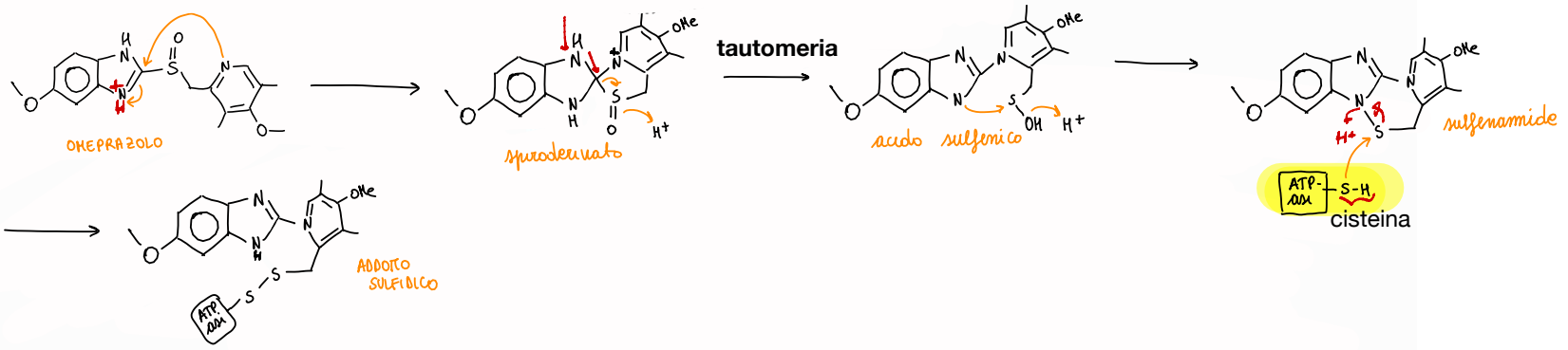
L'analisi SAR degli inibitori di pompa protonica evidenzia che:

- **il nucleo benzimidazolico** è fondamentale per l'attività; la presenza di gruppi elettron-donatori ne aumenta l'efficacia facilitando la protonazione e l'attivazione del farmaco.
- **L'anello piridinico**, collegato al benzimidazolo tramite un ponte solforato, è essenziale per la protonazione e l'accumulo nei canalicoli acidi delle cellule parietali. Le sostituzioni sull'anello possono modificarne la velocità di attivazione; gruppi elettron-attrattori come il fluoro aumentano la stabilità del farmaco prima dell'attivazione.
- **Il ponte sulfinico** è indispensabile per la trasformazione del farmaco nella forma attiva (sulfenamide ciclica) ed è inoltre un centro chirale,infatti gli IPP possono esistere come enantiomeri: Esomeprazolo è l' enantiomero S di Omeprazolo. Modifiche di questo gruppo possono influenzare attivazione e affinità verso la H^+/K^+-ATPasi.

gliIPP VANNO ASSUNTI 30 MINUTI PRIMA DEI PASTI

La sequenza di attivazione può essere descritta così:

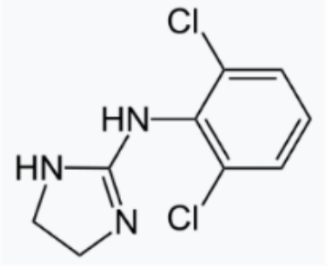
IPP inattivo (profarmaco)→IPP protonato (attivo)→sprio derivato→ acido sulfenico→sulfenamide ciclica



3: Descrivere la motivazione per cui un agonista dei recettori alpha-2 specifico come la clonidina ha attività utilità nell'ulcera e riportare la struttura chimica della clonidina.

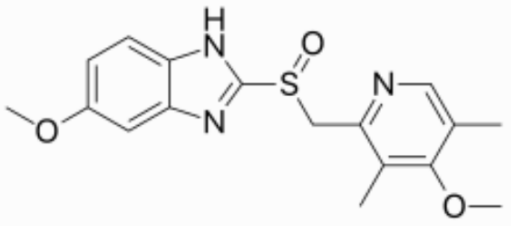
Farmaci agonisti del recettore alfa-2 adrenergico hanno un'utilità nell'ulcera in quanto inibiscono il rilascio di adrenalina, coinvolta nel meccanismo di produzione del flusso gastrico. I recettori alfa-2 infatti si trovano a livello pre-sinaptico ed agiscono come un feedback-negativo, troncando il rilascio di adrenalina. Questo porta ad una diminuzione dell'acidità di stomaco.

Clonidina



4: Riportare la struttura ed il meccanismo di azione e di attivazione dell'omeprazolo.

Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo e esomeprazolo, sono dei profarmaci che vengono attivati dall'ambiente acido, localmente a livello della pompa. L'attivazione è dovuta alla presenza del metossile sul benzimidazolo che promuove l'attivazione del composto. In ambiente acido l'azoto va ad attaccare il carbonio dell'imidazolo, si forma uno spiroderivato e la tautomerizzazione porta a un'apertura con rottura del legame C-S per arrivare a un composto intermedio che si chiama acido sulfenico. Questo acido si riarrangia formando un derivato chiamato sulfenammide che va a reagire con una cisteina presente nell'ATPasi (quindi nella pompa protonica), forma un legame covalente irreversibile, bloccando l'azione della pompa protonica per 10-20 ore.



RIPORTARE ANCHE LA SERIE DI REAZIONI (MECCANISMO) CHE STA ALLA DOMANDA 2^ DA 2 PUNTI

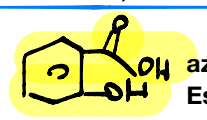
5: Descrivere il meccanismo di azione dei derivati del bismuto come antidiarroici.

I derivati del bismuto, come il BISMUTATO SALICILICO, sono antidiarroici classificati tra i modulatori della secrezione intestinale.

BISMUTO SUBSALICILATO

Il loro meccanismo non è del tutto unico e selettivo, ma è multifattoriale. A livello intestinale IL BISMUTATO può liberare una componente salicilata e una componente contenente bismuto. La componente a base di bismuto ha azione locale: forma complessi/precipitati protettivi sulla mucosa, adsorbe fluidi e sostanze irritanti e contribuisce a ridurre la secrezione intestinale. In questo modo diminuisce la componente acquosa della diarrea. La componente salicilata contribuisce invece all'effetto antisecretorio e antinfiammatorio. Possibile azione contro E. coli, con riduzione della formazione di biofilm e una debole attività antibatterica locale.





azione anti-secretoria; anti-infiammatoria; debole antibatterica (vs Esche. Coli) AZIONE SISTEMICA

$Bi(OH)_3$ **AZIONE LOCALE**

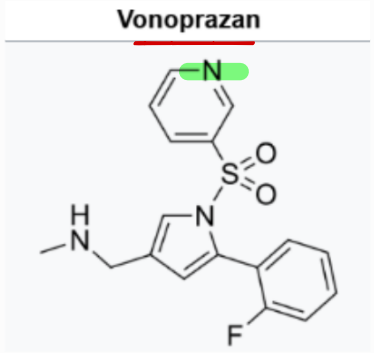
riassorbimento intestinale di H20 + aiuta a ridurre le secrezioni

6: Descrivere il meccanismo di azione dei farmaci che bloccano il potassio e riportare la struttura di un farmaco.

Lo sviluppo di farmaci che bloccano il potassio è nato dalla necessità di limitare gli effetti collaterali dei farmaci inibitori di pompa protonica, così si è pensato di agire con un meccanismo simile, ma con specifiche differenze.

I farmaci che bloccano il potassio sono composti che vanno a bloccare selettivamente la pompa (diversamente dagli inibitori di pompa protonica) e la inibiscono in modo reversibile, non devono essere attivati e agiscono molto più velocemente rispetto agli inibitori di pompa. Generalmente sono preferiti per un'acidità acuta che richiede un effetto rapido.

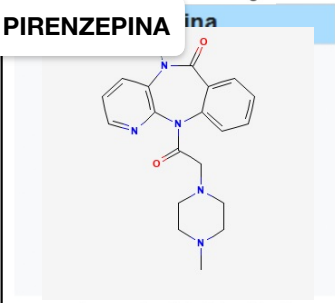
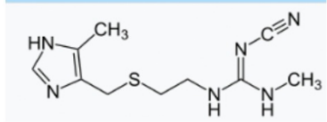
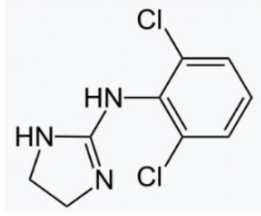
Vonoprazan

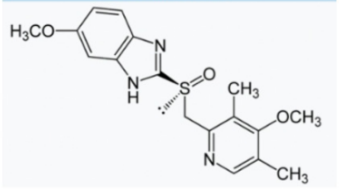
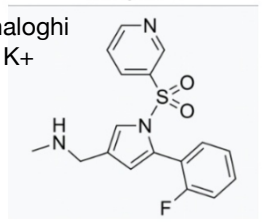
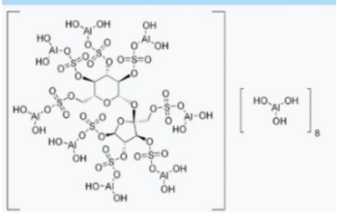
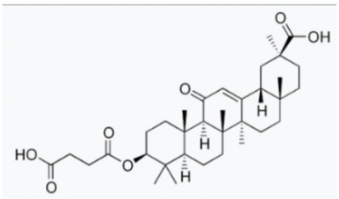
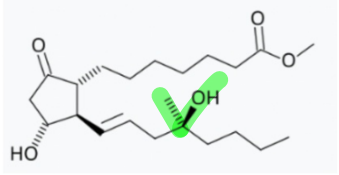
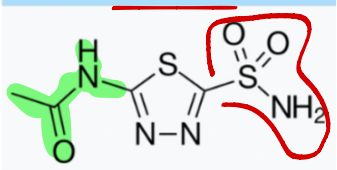


si lega in modo competitivo al sito attivo dell'enzima, sostituendosi al potassio

---------- 3 Domande da 3 punti ----------

1: Riportare la struttura ed accennare il meccanismo di azione di almeno un farmaco per ognuna delle classi di antiacidi visti a lezione.

• agenti anticolinergici	• Inibitori dei recettori dell'H_2	• Agonisti α-2 adrenergici
PIRENZEPINA 	**Cimetidina** 	**Clonidina** 
sono in grado di inibire l'azione dell'acetilcolina sui recettori muscarinici nello stomaco, bloccando la secrezione di HCl e diminuendo quindi l'acidità di stomaco	inibiscono competitivamente il legame dell'istamina ai recettori istaminici H2, riducendo l'acidità di stomaco (l'istamina la aumenta). ANALOGO DELL'ADRENALINA/ NORADRENALINA	inibiscono il rilascio di adrenalina (recettori alfa-2 si trovano a livello pre-sinaptico ed agiscono come un feedback-negativo, troncando il rilascio di adrenalina). Questo porta ad una diminuzione dell'acidità di stomaco.

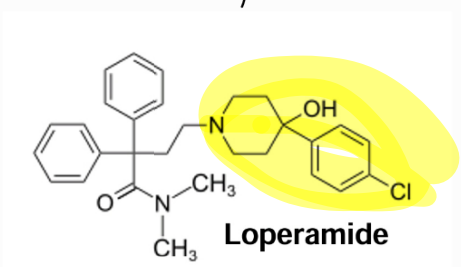
• Inibitori pompa protonica (H^+/K^+-ATPasi) **Esomeprazolo**  Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo o esomeprazolo, riducono la produzione di acido gastrico bloccando la pompa protonica nello stomaco, aiutando così a proteggere la mucosa gastrica e prevenire ulcere	• Bloccanti competitivi della pompa potassio-protone (H^+/K^+-ATPasi) **Vonoprazan** analoghi di K+  vanno a bloccare selettivamente la pompa (diversamente dagli inibitori di pompa protonica) e la inibiscono in modo reversibile, non devono essere attivati e agiscono molto più velocemente rispetto agli inibitori di pompa	• Farmaci protettivi della mucosa **Sucralfato**  non l'ha fatta vedere (fortunatamente) Buona attività antiacida. Sembra anche stimolare la produzione di prostaglandine.
• Carbenoxolone **Carbenoxolone**  Aiuta la proliferazione dell'epitelio gastrico (quindi aiuta la rigenerazione dello stomaco)	• Analoghi delle prostaglandine **Misoprostolo**  Analogo sintetico delle prostaglandine E1 che stimola le cellule della muscolatura liscia e quindi aiuta l'attività antiacida.	• Inibitori dell'anidrasi carbonica (poco utilizzati, maggiormente a livello renale) **Acetazolamide**  Frenano la produzione dell'acido carbonico, produttore di ioni H^+ e che devono essere immessi all'interno del lume intestinale

10. IDROSSIDI di Al3+ e Mg2+ (basi che neutralizzano gli acidi)

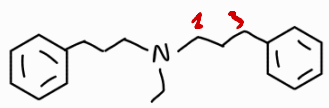
2: Riportare la struttura di almeno un farmaco per le ognuna delle classi di inibitori della motilità intestinale.

1) Oppioidi e derivati: loperamide
2) Antispasmotici: alverina (inibisce il reuptake di calcio e agonizza 5HT1A)
3) Anticolinergici: pirenzepina

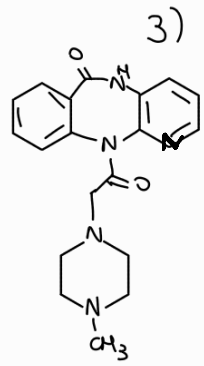
1)



2)



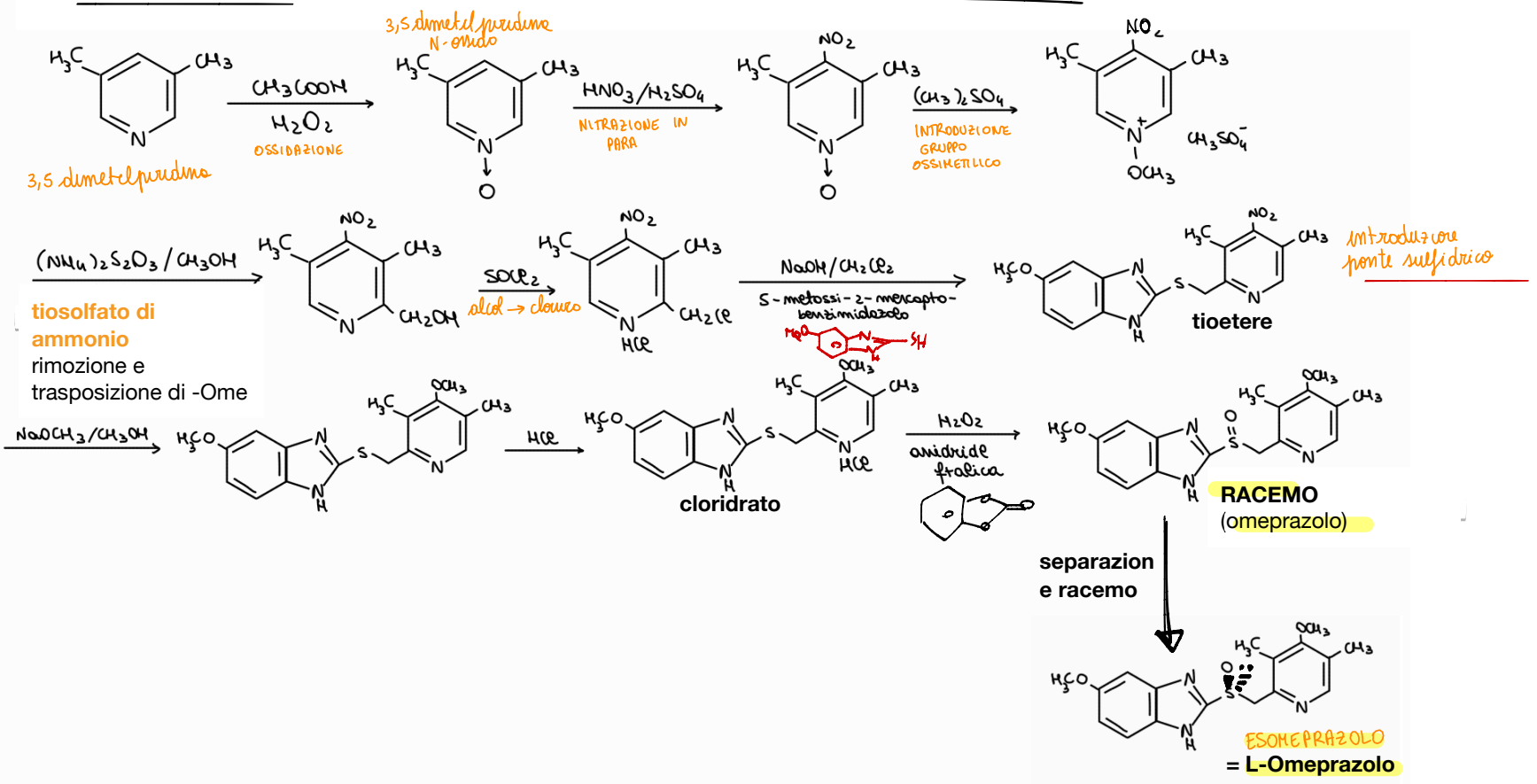
3)



3: Riportare la struttura e la sintesi dell'Esomeprazolodescrivendone ogni passaggio.

La sintesi dell'Esomeprazole segue un percorso analogo a quello dell'omeprazolo, con la differenza che l'omeprazolo è una miscela racemica R/S mentre l'esomeprazolo è il solo enantiomero S.
Si parte dalla 3,5-dimetilpiridina, ossidata a N-ossido con H_2O_2 per attivare l'anello piridinico verso SEAr. Segue nitrazione in para e successiva introduzione del gruppo ossimetilico tramite trattamento con perossisolfato d'ammonio in metanolo.
Avvengono poi contemporaneamente demetossilazione dell'azoto e trasposizione del metanolo in orto mediante tiosolfato. L'alcol viene trasformato in cloruro con $SOCl_2$, ottenendo un buon gruppo uscente.

Il derivato clorurato reagisce quindi con 5-metossi-2-mercaptobenzimidazolo, formando il ponte solfidrico tra i due anelli aromatici. Successivamente il gruppo nitro viene sostituito con OCH_3 in metanolo e il composto viene convertito nel cloridrato.
Infine l'ossidazione dello zolfo con H_2O_2/anidride ftalica porta alla formazione della miscela racemica dell'omeprazolo; dall'ultima si isola l'enantiomero S, cioè l'esomeprazolo



========== 7: Antitumorali ==========

---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Indicare le terapie faramcologiche nella cura del cancro.

Un tumore è una massa di cellule che cresce in modo anomalo e incontrollato a causa di mutazioni genetiche che alterano il normale ciclo di crescita e morte cellulare. L'approccio farmacologico nella cura dei tumori può avere scopo curativo, adiuvante o palliativo: noi ci soffermeremo sul curativo. Le terapie farmacologiche attualmente utilzzate prevedono l'utilizzo di:

Chemioterapici citotossici: farmaci che danneggiano cellule ad alta proliferazione interferendo con DNA o divisione cellulare. Comprendono:

- agenti alchilanti
- antimetaboliti
- antibiotici antitumorali
- antimitotici (tassoli e alcaloidi della Vinca)
- inibitori delle topoisomerasi / anticorpi monoclonali

Target therapy: farmaci diretti contro target molecolari specifici tumorali. Comprendono:

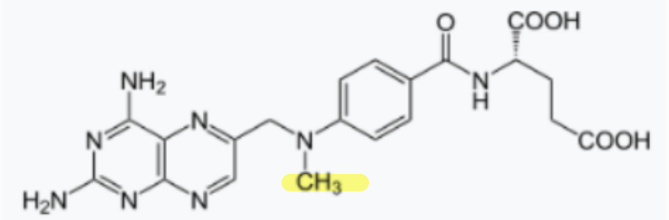
- inibitori delle tirosin-chinasi
- inibitori HDAC
- terapie ormonali
- inibitori delle aromatasi

2: Elencare le classi di farmaci usati nella terapia del cancro.

MANDARE LA RISPOSTA PRECEDENTE, DOMANDA 1 DA 1 PUNTO

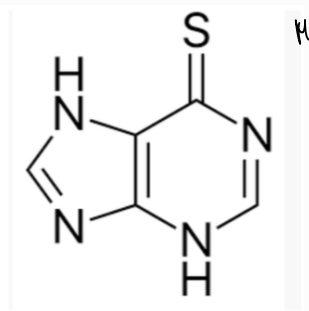
3: Riportare la struttura di farmaco antimetabolita

Metotrexato



(inibitore)
antagonista dell'enzima diidrofolato reduttasi

anche 5-FU



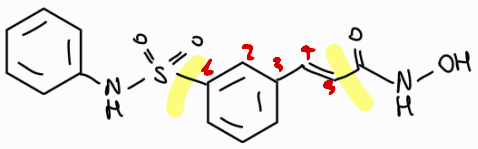
MERCAPTO PURINA

4: Descrivere il meccanismo di azione antitumorale degli inibitori HDAC.

Gli inibitori HDAC sono **inibitori della deacetilasi**, farmaci nati dalla necessità di colpire il tumore da un punto di vista epigenetico. Hanno un importante pregio: sono poco tossici.L'acetilazione DEGLI ISTONI sui residui di Lys porta a de-compattazione della cromatina con conseguente apertura del DNA che può essere letto e tradotto, la deacetilazione invece rende il DNA più compatto e inaccessibile ai fattori di trascrizione.

Il meccanismo d'azione degli inibitori delle deacetilasi consiste appunto nell'inibizione delle HDAC, cosìche bloccando questi enzimi ci sia un aumento del DNA acetilato. Questo rende la cromatina più aperta e accessibile, così da aumentare la trascrizione di oncosoppressori ed in generale di geni che impediscono la proliferazione e inducono l'apoptosi nelle cellule tumorali. Gli inibitori delle HDAC inibiscono appunto tali enzimi perchè chelano lo ZN2+ che è necessario per la deacetilazione degli istoni operata da questi; *se si forma un intermedio farmaco-zinco, lo zinco non sarà più disponibile per coordinare l'H2O che dovrebbe compiere l'attacco Nu necessario all'idrolisi del legame (LYS) - NH3-acetile = deacetilazione bloccata.*

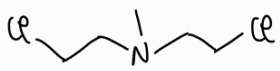
5: Riportare la struttura di un inibitore HDAC per cui non e' richiesta la sintesi nel programma.



BELINOSTAT

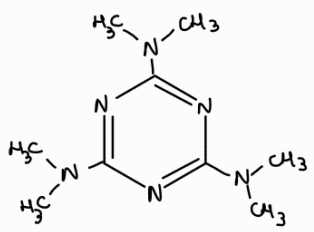
---------- 2 Domande da 2 punti ----------

1: Riportare la struttura di almeno due farmaci alchilanti.



MECLORETAMINA

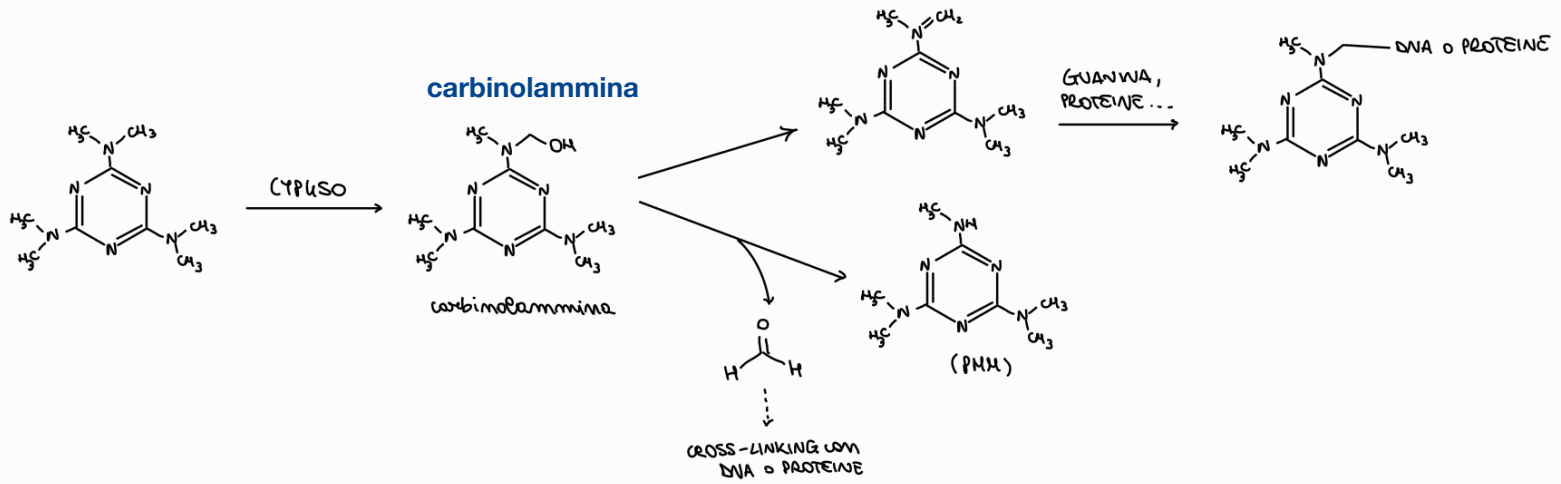
CLORMETINA



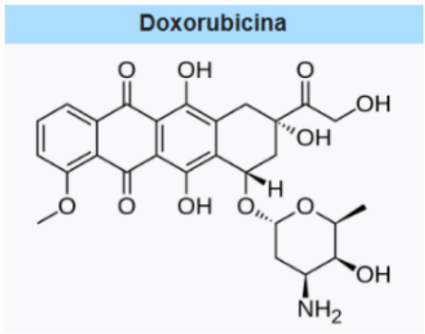
ALTRETAMINA

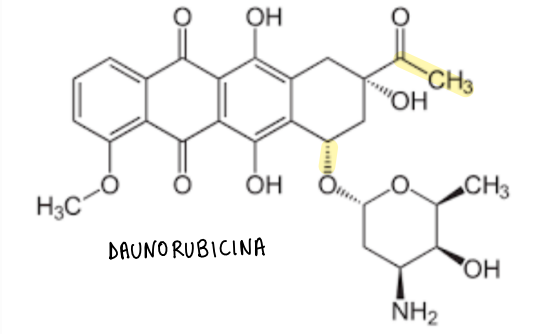
2: Riportare il meccanismo di azione di un farmaco alchilante descrivendone il meccanismo chimico.

L'altremina (esametilmelammina) è un agente alchilante somministrato per via orale, utilizzato soprattutto come terapia secondaria nel carcinoma ovarico avanzato. Il farmaco viene bioattivato dal citocromo P450 attraverso ossidazione di un gruppo metilico con formazione di una carbinolammina. Da questo intermedio possono originarsi due differenti vie reattive: la prima porta alla liberazione di formaldeide, capace di indurre cross-linking tra DNA e proteine; la seconda porta alla formazione di un intermedio insaturo elettrofilo con doppio legame e carica δ+ distribuita tra carbonio e azoto.
Questo intermedio altamente reattivo reagisce con siti nucleofili di DNA e RNA, in particolare con N7 della guanina e N3 dell'adenina, determinando alchilazione delle basi azotate, alterazione della struttura del DNA e blocco della replicazione e della trascrizione cellulare.



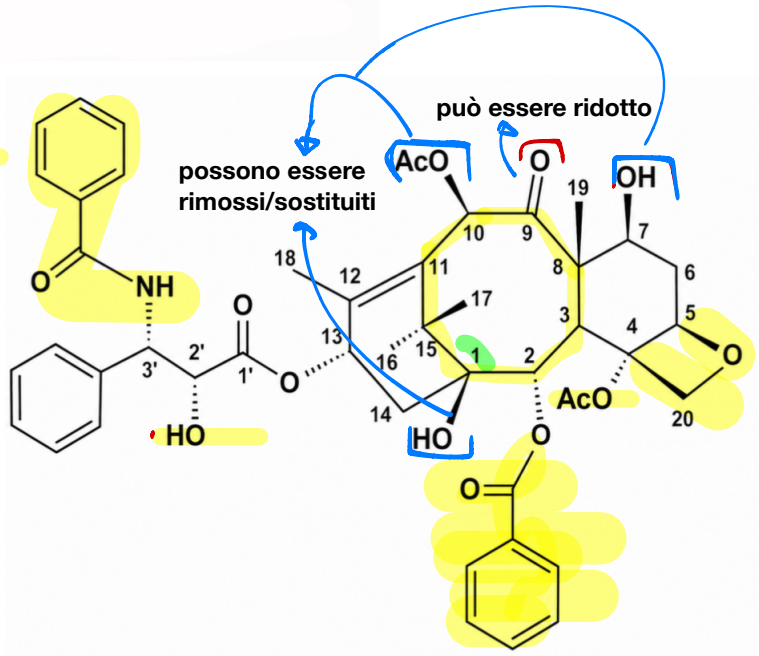
3: Riportare la struttura di almeno due farmaci antitumorali antibiotici





4: Descrivere le relazioni struttura-attività dei tassani

SAR dei tassani (essenziale da ricordare)



* **Catena laterale in C13 fondamentale** → è il principale elemento farmacoforico responsabile del legame alla β-tubulina.
* **OH libero in 2' essenziale** → la sua modifica/protezione porta a drastica perdita di attività. **x interazione con tubulina**
* **Anello ossetano** (D-ring) **indispensabile** → necessario per la corretta interazione con il target; modifiche importanti riducono fortemente l'attività.
* **N-acile della catena laterale necessario** → importante per mantenere attività antitumorale elevata.
* **Gruppo acilossi in C2 importante** → la rimozione dell'acetato diminuisce la potenza. vale anche per l' **-OAc sul C4**
* **OH in C7 non essenziale** → può essere modificato senza grandi perdite di attività.
* Integrità del nucleo taxanico necessaria → modifiche drastiche degli anelli centrali causano inattività. **sia dei cicloesani che dell'oxotaxano**
* Meccanismo → stabilizzazione dei microtubuli tramite legame alla β-tubulina con blocco della depolimerizzazione e arresto della mitosi.

• si legano ad un sito diverso rispetto agli alcaloidi della vinca

5: Riportare lo schema generale di un inibitore HDAC e le possibili sottostrutture intercambiabili.

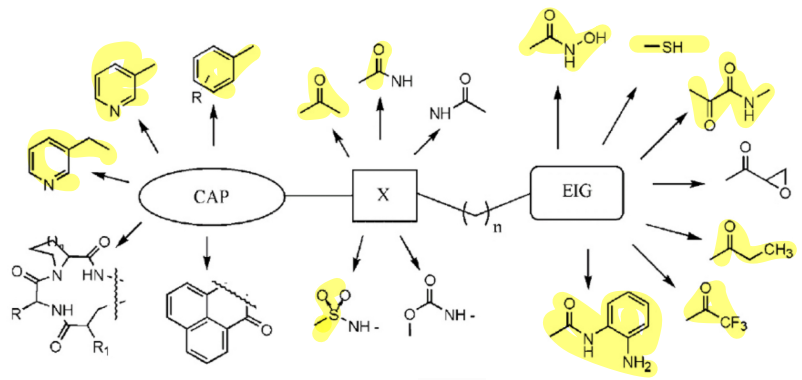
STRUTTURA TRIFARMACOFORICA:

- **Zinc Binding Group** (ZBG) o EIG: porzione che chela lo Zn^{2+} catalitico dell'enzima.

Possibili sottostrutture intercambiabili:idrossammato - tiolo - chetoni benzammidi **idrossiammidi -alpha -chetoammidi**

- **Linker idrofobico**: catena lineare o aromatica (LUNGA 5-6 CARBONI), DEVONO essere presenti dei gruppi CARBONILICI che fanno da accettori /donatori di legami a H
- **Cap:** porzione terminale che interagisce con il sito attivo dell'enzima.

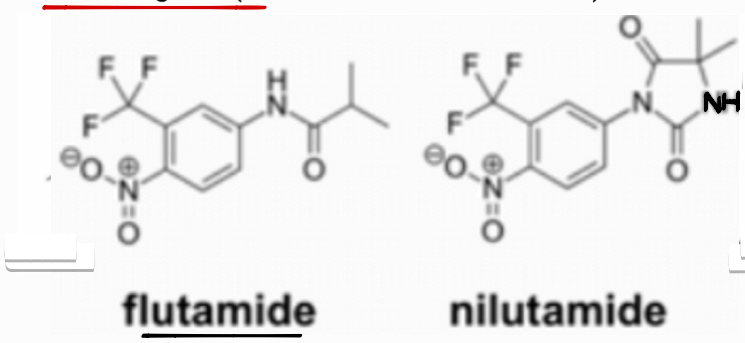
Possibili sottostrutture:fenili sostituiti - eterocicli aromatici (piridina) -gruppi aromatici ingombranti/lipofilici **anilina**



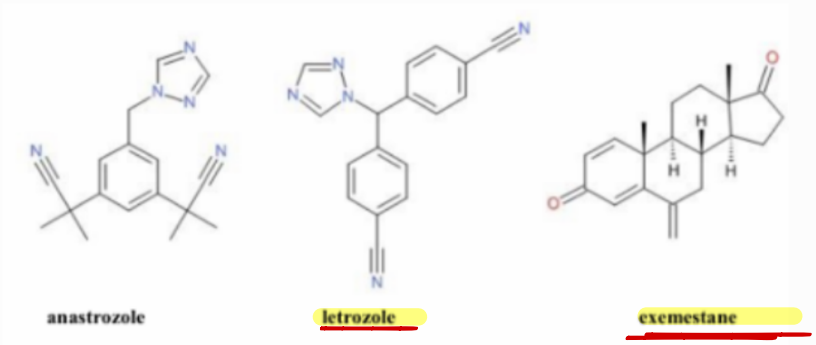
il CAP coordina l'EIG nel sito attivo

6: Riportare la struttura di un antiandrogeno e di un inibitore delle aromatasi

Antiandrogeno (bloccano lettura del DNA)



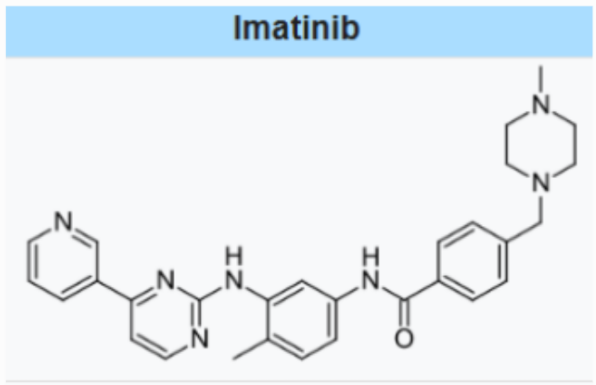
Inibitore delle aromatasi (sviluppati per bloccare la sintesi degli estrogeni nei tessuti)



7: Riportare la struttura di almeno un farmaco ad azione antichinasica ed il suo meccanismo di azione.

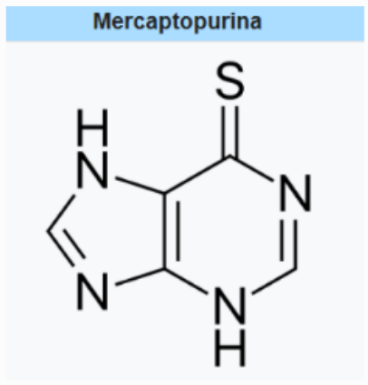
Gli inibitori delle chinasi sono farmaci molto studiati perché portano a tossicità diffusa dal momento che le chinasi sono moltissime e sono inevitabili gli effetti off-target. Un esempio è l'imatinib, inibitore della tirosin-chinasi ed utilizzato per trattare alcune forme di leucemia (causata da un'alterazione del recettore BCR-ABL tirosinchinasico per la traslocazione del cromosoma Philadelphia). Dato che questa chinasi funziona ad ATP, il farmaco lo spiazza grazie all'importante ingombro sterico dei cicli aromatici azotati che possiede. In questo modo le chinasi non funzionano più, inibendo la proliferazione delle cellule tumorali e inducendone la morte.

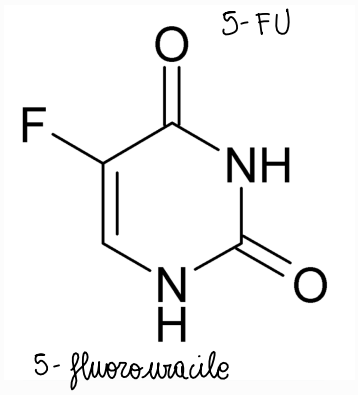
leucemia mieloide cronica

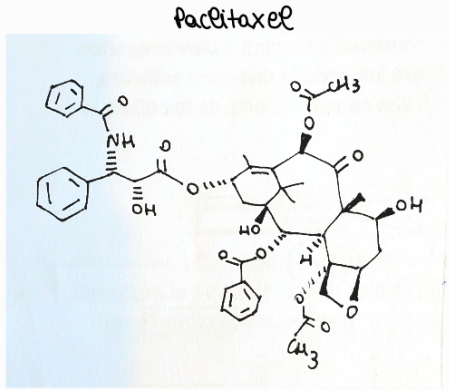


---------- 3 Domande da 3 punti ----------

1: Riportare la struttura di un analogo purinico, di un analogo pirimidinico e di un tassano

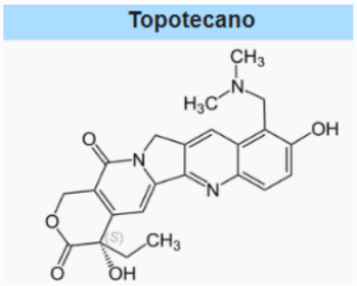




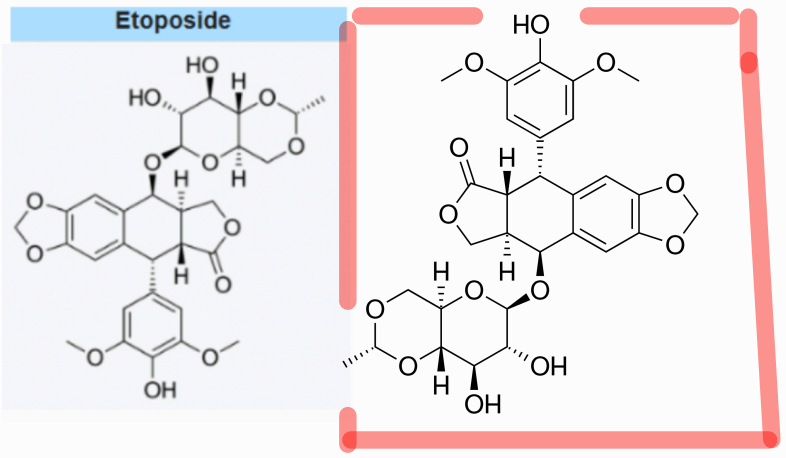


3: Riportare la struttura di un esempio per ogni classe di farmaci che agiscono come inibitori delle topoisomerasi

Inibitore della topoisomerasi I: topotecan.



Inibitori della topoisomerasi II: etoposide

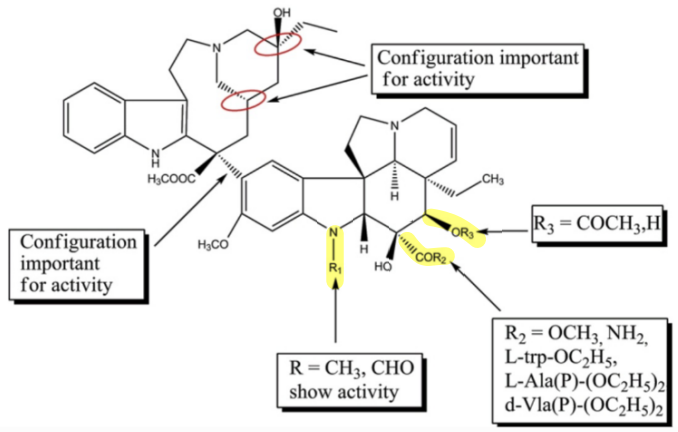


4: Riportare le relazioni struttura-attività dei derivati degli alcaloidi della Vinca

Gli alcaloidi della vinca impediscono la formazione del fuso mitotico legandosi alla tubulina dei micro tubuli che destabilizzano, quindi impediscono la polimerizzazione.
Inibiscono la sintesi di RNA e Purina.

SAR

- 3 centri chirali non modificabili, essenziali per l'attività
- R1 metile o aldeide
- R2 metossi o ammina o amminoacido
- R3 acetile o idrogeno

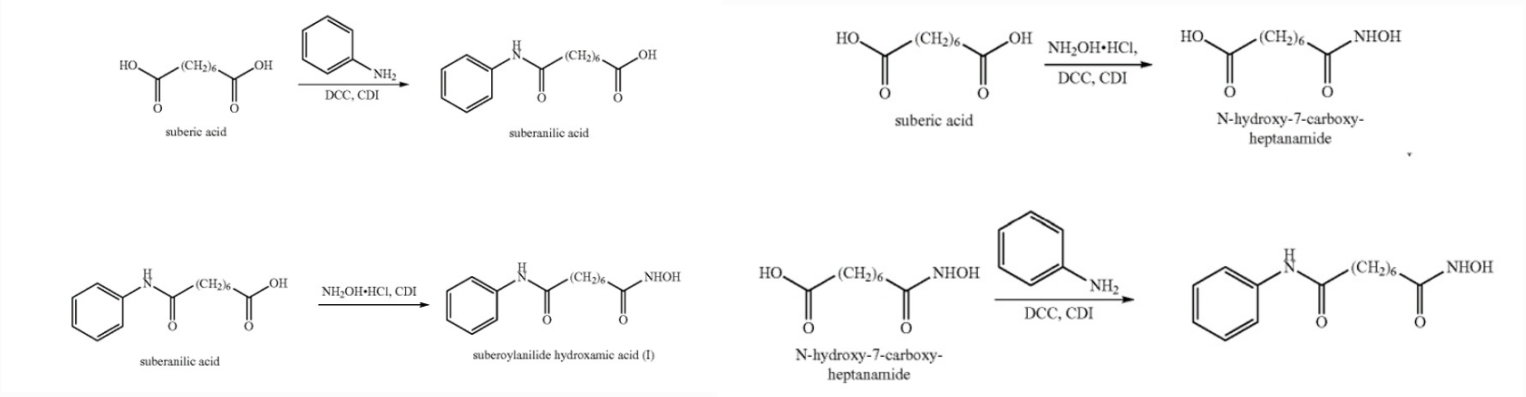


5: Riportare la struttura del SAHA e la sintesi descrivendone ogni passaggio.

Il SAHA o vorinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC), utilizzato nel trattamento di alcune forme di cancro, in particolare il linfoma cutaneo a cellule T.

Per sintetizzare il SAHA si parte da acido suberico e anilina. L'acido suberico viene attivato con DCC, che converte l'acido carbossilico terminale in un intermedio attivato. Quindi l'anilina viene aggiunta in rapporto stechiometrico per formare l'acido suberanilico, in cui un gruppo -COOH rimane libero. Poi l'acido suberanilico viene fatto reagire con idrossilammina (NH2OH) in presenza di DCC e questo passaggio porta alla formazione dell'acido ossammico, un intermedio con un gruppo idrossammico.

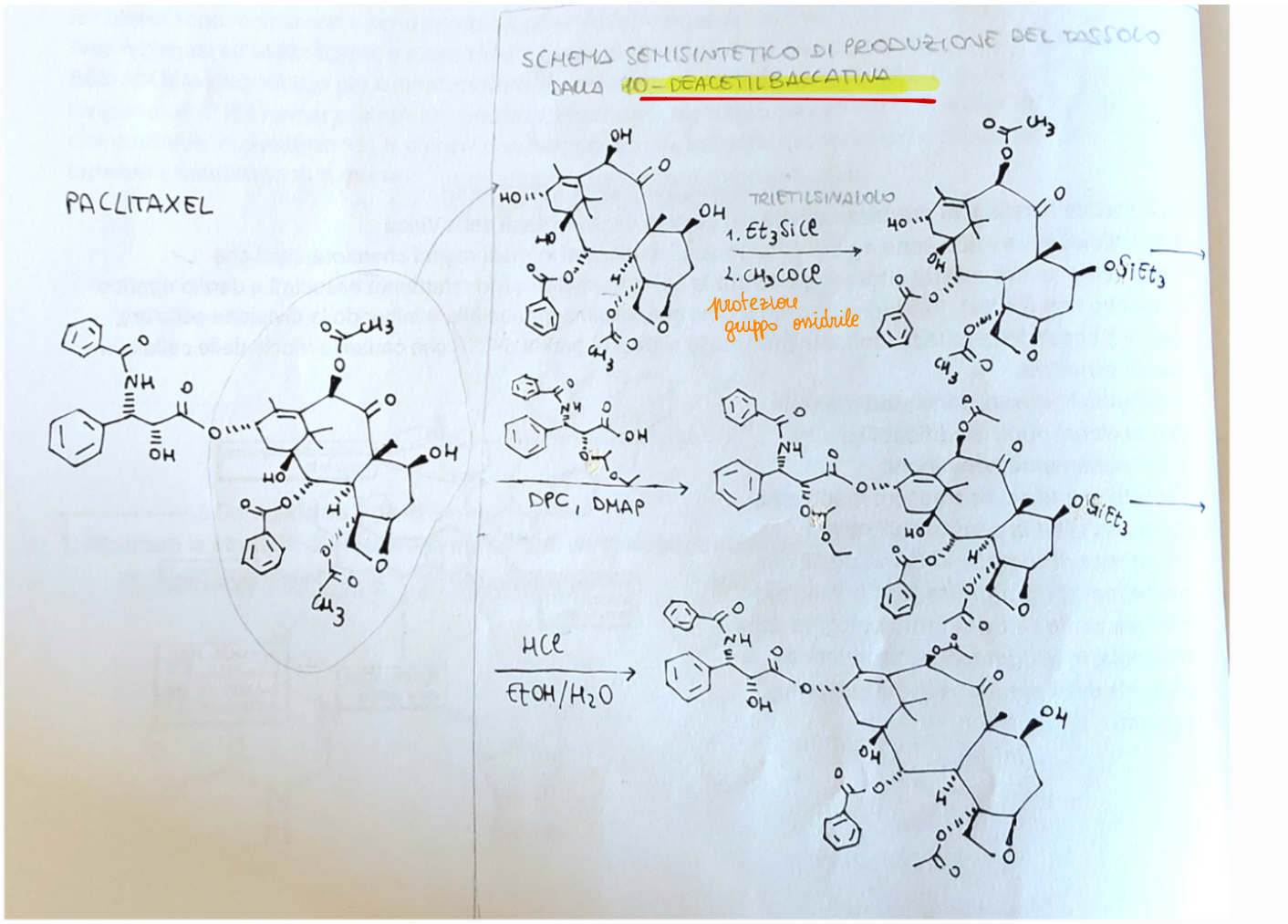
È possibile seguire un percorso inverso, cioè sintetizzare prima l'acido ossammico facendo reagire l'acido suberico con idrossilammina e successivamente aggiungere l'anilina.



2: Riportare lo schema di produzione del tassolo a partire dalla baccatina

La baccatina è una molecola molto simile al tassolo, estraibile da una determinata specie di albero di tasso, la Taxus baccata. Questa molecola viene inizialmente purificata, quindi il suo gruppo funzionle viene protetto tramite alchilazione o acilazione e poi viene legata la catena laterale per formare il paclitacel (tassolo). Il paclitaxel ha proprietà antitumorali.

(Vedi meglio ultima pagina)



========== 8: Miscellanea ==========
---------- 1 Domande da 1 punti ----------

1: Quali sono gli organi competenti che hanno impostato il sistema universale della classificazione dei farmaci.
Il World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) coordina lo sviluppo e l'utilizzo del sistema ATC/DDD in collaborazione con altri esperti del WHO Working Group.

2: Per la denominazione chimica dei farmaci quale metodo si usa piu' comunemente?
Più comunemente si utilizza la nomenclatura IUPAC, ma a volte si trova anche quella tradizionale.

3: I Nomi generici o non-proprietari dei farmaci che cosa devono indicare?
I nomi generici identificano in modo univoco il principio attivo di un farmaco.
I più importanti sono gli **INN** (**International Nonproprietary Names**), validi a livello internazionale. Spesso *contengono radici o desinenze* che richiamano la classe farmacologica o l'attività terapeutica. Esempio: antivirali che terminano con il suffisso "-vir".

4: Che differenze ci sono tra nomi nonproprietari e nomi "trade"?
- I nomi nonproprietari o generici identificano in modo chiaro e univoco le sostanze chimiche attive presenti, compaiono sulle etichette dei farmaci e nella letteratura scientifica. Essi si scrivono con l'iniziale minuscola e di solito la radice è associata alla classe di farmaci a cui appartengono.
- I nome "trade" o nomi commerciali sono nomi propri che in quanto tali si scrivono con l'iniziale maiuscola e sono attribuiti dall'azienda farmaceutica. Sono diversi da Stato a Stato e spesso non hanno nulla a che vedere con il nome della sostanza chimica attiva

5: Per la denominazione chimica dei farmaci quale metodo si usa piu' comunemente?
Uguale a domanda 2: Più comunemente si utilizza la nomenclatura IUPAC, ma a volte si trova anche quella tradizionale

6: Nel Metodo ATC che cosa indica il secondo livello?
Il secondo livello nel metodo ATC indica il sottogruppo terapeutico, indica per quale scopo terapeutico è utilizzato il farmaco. È rappresentato da 2 cifre.

7: Nel Metodo ATC che cosa indica il terzo livello?
Il terzo livello nel metodo ATC indica il sottogruppo farmacologico, si analizza la molecola da un punto di vista farmacologico. È rappresentato da una lettera.

8: Nel Metodo ATC che cosa indica il quarto livello?
Il quarto livello nel metodo ATC indica il sottogruppo chimico ed è rappresentato da una lettera.

9: Nel Metodo ATC che cosa indica il quinto livello?
Il quinto livello nel metodo ATC indica la sostanza chimica ed è rappresentato da 2 cifre.

10: Cosa significa la defined daily doses (DDDs)?
La DDD (Defined Daily Dose) è la dose media giornaliera di mantenimento *presunta* per un farmaco utilizzato nella sua principale indicazione terapeutica nell'adulto.
Rappresenta un'unità standardizzata di misura usata nel sistema ATC/DDD per confrontare il consumo dei farmaci, ma **non coincide necessariamente con la dose realmente prescritta o raccomandata al paziente.**

11: Descrivere la differenza tra un anti-infettivo sistemico, un anti-infettivo topico ed un disinfettante (biocidi).

1) Anti-infettivo sistemico: questi farmaci vengono somministrati per via orale, endovenosa, intramuscolare o altre vie che permettono la loro distribuzione attraverso il sistema circolatorio. L'azione è "sistemica", cioè il farmaco agisce in tutto l'organismo, raggiungendo anche i siti di infezione che non sono direttamente accessibili dall'esterno. Viene utilizzato per trattare infezioni che coinvolgono organi interni o che sono diffuse nel corpo, come polmoniti, infezioni del tratto urinario o sepsi.

2) Anti-infettivo topico: questi farmaci vengono applicati direttamente sulla pelle o sulle mucose. L'azione è "topica", cioè limitata all'area di applicazione, senza un effetto significativo sul resto dell'organismo. Sono utilizzati per trattare infezioni locali, come ferite infette, infezioni cutanee o mucosali, come la congiuntivite.

3) Disinfettante (biocida): I disinfettanti sono prodotti chimici utilizzati per eliminare o ridurre la presenza di microrganismi (come batteri, virus e funghi) su superfici inanimate o nella strumentazione medica. Agiscono uccidendo o inattivando i microrganismi presenti su superfici o strumenti, ma non possono essere utilizzati all'interno del corpo umano.

12: Per cosa sono usati gli anti-infettivi topici?

Gli anti-infettivi topici sono utilizzati per trattare infezioni localizzate sulla pelle o sulle mucose. Vengono applicati direttamente sulla zona infetta e agiscono localmente, senza un effetto sistemico significativo. Le principali condizioni per le quali sono utilizzati includono: ferite infette, infezioni cutanee (es. follicolite), infezioni fungine (es. piede d'atleta), infezioni oculari (es. congiuntivite batterica), infezioni auricolari (es. otite esterna) e infezioni delle mucose (es. candidosi orale).

---------- 2 Domande da 2 punti ----------

1: Che cosa e' una malattia infettiva e da cosa e' causata?

Le malattie infettive sono anche definite trasmissibili per poter essere distinte da quelle non trasmissibili. Sono il risultato di un'infezione, cioè l'invasione e moltiplicazione di un agente patogeno nell'organismo, cui segue una reazione di risposta dell'ospite, talvolta dannosa anche per l'organismo stesso. L'ospite cerca di combattere l'infezione con il proprio sistema immunitario; nel caso dell'uomo è prevista una risposta innata seguita da una risposta adattativa.

Dunque si definiscono malattie infettive tutte quelle infezioni causate da patogeni: virus, batteri, funghi, parassiti.

2: Cosa sono i farmaci anti-infettivi e perche' sono importanti?

I farmaci anti-infettivi sono farmaci la cui funzione è quella di prevenire o trattare infezioni provocate da agenti patogeni esterni. Essi sono importanti perché permettono di trattare sia infezioni minori che malattie infettive gravi come la tubercolosi e la polmonite, consentono di eseguire interventi chirurgici complessi come tagli cesarei a rischio di infezione e permettono di somministrare trattamenti immunosoppressori vitali come la chemioterapia.

3: Cosa sono i farmaci antibiotici e cosa significa il termine?

I farmaci antibiotici sono farmaci di origine naturale utilizzati per combattere microorganismi. Il termine significa infatti "contro la vita", per questo gli antibiotici sono prodotti da microorganismi per combattere altri microorganismi. Gli antibatterici sono una classe più ampia che include gli antibiotici, ma si riferisce anche a molecole di origine sintetica, sempre con la funzione di combattere microorganismi.

farmaci antibiotici sono sostanze utilizzate per uccidere (battericide) o inibire la crescita (batteriostatiche) dei batteri responsabili di infezioni. Agiscono su bersagli specifici del batterio, come la parete cellulare, la sintesi proteica o la sintesi degli acidi nucleici.

4: Da che cosa sono causate le malattie infettive?

Le malattie infettive sono causate dall'invasione e moltiplicazione nell'organismo di agenti patogeni esterni quali virus, batteri, funghi e parassiti.

5: Nel metodo ATC quanti livelli ci sono e quali sono?

Nel metodo ATC (sistema anatomico-terapeutico-chimico) esistono 5 livelli che consentono di definire un farmaco in base all'appartenenza a specifici sottogruppi. I farmaci vengono classificati in base a come funzionano (farmacocinetica), dove funzionano (organo o sistema su cui agiscono) e come sono chimicamente strutturati. Nella descrizione di un farmaco una volta definiti i 5 livelli si ottiene un codice che identifica in modo universale e univoco quel farmaco. I livelli sono:

Livello 1: gruppo principale anatomico A
Livello 2: sottogruppo terapeutico 00
Livello 3: sottogruppo farmacologico B
Livello 4: sottogruppo chimico C
Livello 5: sostanza chimica 01

6: Indicare e descrivere il metodo adottato per la classificazione dei farmaci

Il metodo utilizzato per classificare i farmaci è l'ATC, sistema anatomico-terapeutico-chimico. Esso è stato definito dalla WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology e consente di identificare un farmaco con un codice univoco in quasi tutto il mondo. Il metodo prevede di scrivere numeri e lettere per indicare il sottogruppo tematico di riferimento per quel farmaco, per poterlo classificare in base a come funziona (farmacocinetica), dove funziona (organo o apparato su cui agisce) e come è chimicamente strutturato. Sono previsti 5 livelli su cui si distribuiscono i farmaci:

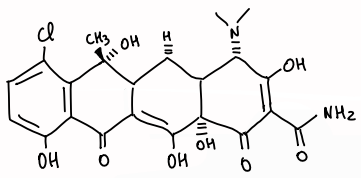
Livello 1: gruppo principale anatomico, rappresentato da 1 lettera
Livello 2: sottogruppo terapeutico, rappresentato da 2 cifre
Livello 3: sottogruppo farmacologico, rappresentato da 1 lettera
Livello 4: sottogruppo chimico, rappresentato da 1 lettera
Livello 5: sostanza chimica, rappresentato da 2 cifre

7: Indicare in quali e quanti modi si può denominare un farmaco

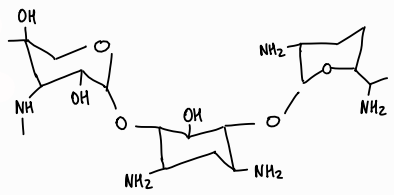
I nomi attribuibili a un farmaco sono 3: il nome chimico, il nome generico e il nome commerciale. Ogni Stato ha la propria legislazione, ma generalmente ci sono solo piccole variazioni.

- Il nome chimico è generalmente in termini di nomenclatura IUPAC, ma può essere anche tradizionale
- Il nome generico indica la sostanza chimica attiva riportata sulle etichette e in letteratura scientifica
- Il nome commerciale è il nome del brand scelto dall'azienda farmaceutica

8: Riportare la struttura di almeno due anti-infettivi topici

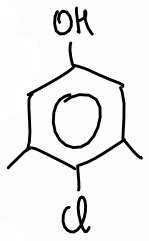


CLOROTETRACICLINA

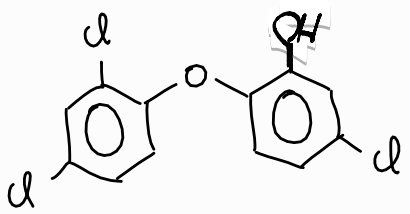


GENTAMICINA

9: Riportare la struttura di almeno due disinfettanti (biocidi)



CLORO XILENOLO



TRICLOSANO

10: Descrivere le potenzialità degli oli essenziali.

Gli oli essenziali sono sostanze aromatiche concentrate estratte da piante, che possiedono una vasta gamma di potenzialità. Molto spesso, ciò che fanno è aumentare l'attività dei farmaci, in quanto si tratta di una miscela di componenti (quindi vari target) a basso peso molecolare per cui alla fine è difficile che i patogeni sviluppino resistenza. Ad oggi esistono molti di paesi che sfruttano questi elementi per diversi scopi: tra tutti c'è l'effetto calmante che gli oli essenziali generano per le donne in gravidanza. Il loro problema è però legato al fatto che non si tratta di molecole stabili nella loro composizione (la concentrazione tende a variare con l'evaporazione dei diversi componenti): se lo fossero state sarebbero sicuramente diventate farmaci ma, essendo ancora lontani da ciò, viene semplicemente sfruttata la loro possibile attività contro virus, batteri che funghi. La vera utilità degli oli essenziali è usarli in associazione con i farmaci classici: si evidenzia infatti che farmaci associati agli oli essenziali siano più potenti. Inoltre si è dimostrato come farmaci che sono diventati vecchi e obsoleti poiché hanno troppi resistenti, possono essere rimessi nel mercato se in associazione con gli oli essenziali, in quanto c'è un'alta sinergia tra i 2 componenti. Ad oggi il meccanismo d'azione degli oli essenziali non è conosciuto perché la cosa che le caratterizza è che da sempre lo studio di questi composti è stato associato ai botanici. I chimici farmaceutici seguono il percorso del drug design dall'interno verso l'esterno (della molecola alla biologia del corpo) quello che fanno i botanici è il processo inverso, non arrivano fino in fondo. Stanno però crescendo sempre di più le informazioni che li riguardano, una tra tutti quella per cui sono stati trovati attivi contro la SARS.

11: Descrivere i vantaggi potenziali degli inibitori della formazione di biofilm ed indicare un farmaco con questa azione.

Molta della ricerca dugli antibatterici si è focalizzata sul ruolo del biofilm nella resistenza dei batteri ai farmaci. Infatti tramite una trasmissione orizzontale i batteri possono trasmettere plasmidi alle cellule vicine, potendo condividere l'informazione genetica riguardante lo sviluppo di resistenza. Considerando che i batteri vivono immeresi nel biofilm, una vera e propria comunità che permette loro di comunicare velocemente, si è visto che inibire la formazione del biofilm, senza uccidere il batterio lo renderebbe innocuo. Così il batterio isolato potrebbe essere facilmente eliminato dal nostro sistema immunitario, oppure gli antibatterici somministrati verrebbero resi più efficaci. La ricerca su farmaci che possono inibire la formazione di biofilm è stata fatta anche sui chinoloni.

POSSIBILI VANTAGGI: riduzione resistenza - prevenzione di infezioni croniche - maggiore penetrazione del farmaco (trattamento più efficace) - coesistenza con batterio innocuo senza biofilm

Si è visto che anche il bismuto salicilato con un meccanismo d'azione non del tutto noto sia in grado di inibire la formazione del biofilm di E. coli.

---------- 3 Domande da 3 punti ----------

1: Nel metodo ATC il primo livello cosa indica e quanti sono i codici del primo livello?

Il primo livello nel metodo ATC indica il gruppo anatomico principale, cioè l'organo o apparato in cui il farmaco va ad agire e per il quale è stato progettato. I codici del primo livello sono 14. I codici sono numerati da A a V e includono i seguenti gruppi:

A - Apparato gastrointestinale e metabolismo
B - Sangue e organi ematopoietici
C - Apparato cardiovascolare
D - Dermatologia
G - Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
H - Ormoni sistemici e modulatori del metabolismo
J - Antinfettivi per uso sistemico
L - Agenti antineoplastici e immunomodulatori
M - Muscolo Scheletrico
N - Sistema nervoso
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti
R - Apparato respiratorio
S - Sensori degli organi di senso
V - Varie

Questi codici consentono di classificare i farmaci in modo sistematico, facilitando la loro identificazione e studio.

2: Indicare quali antiinfettivi topici sono usati: per una bruciatura, per una ferita lieve e per una grave ferita.

Gli antiinfettivi topici vengono scelti in base alla gravità della lesione, al rischio infettivo e al tipo di microrganismi coinvolti.

Bruciature (ustioni) → sulfadiazina argentica - mafenide acetato-clortetraciclina

Ferite lievi → si impiegano antibiotici topici come gentamicina, clorotetraciclina,mupirocina.

Ferite gravi o profonde → **Sulfadiazina argentica, Mafenide acetato, Gentamicina, Mupirocina, Acido fusidico, Bacitracina +Neomicina +Polimixina B.**

3: Indicare quali antiinfettivi topici sono usati: per una ferita post-chirurgica, per una ferita cronica e per l'impetiggine

Ferita post-chirurgica →Iodopovidone (PVP-I), Clorexidina (solo esterno) +Mupirocina.

Ferita cronica —> iodopovidone

Impetiggine → mupirocina e acido fusidico