

Insegnamento: Chimica Farmaceutica e Tossicologica II
Medicinal and Toxicological Chemistry II

Docente	Prof. Sandro Cosconati
Anno	4° anno
Corso di studi	Corso di laurea magistrale in Farmacia
Tipologia	Attività caratterizzante
Crediti	12
SSD	CHIM/08
Anno Accademico	2018/2019
Periodo didattico	Secondo semestre
Propedeuticità	Chimica Farmaceutica e Tossicologica I
Frequenza	Obbligatoria
Modalità di esame	Prova orale
Sede	Polo Scientifico, Via Vivaldi 43 – Caserta – DISTABIF

Organizzazione della didattica Lezioni frontali

Obiettivi formativi Acquisire le conoscenze di base di tipo chimico della terapia farmacologica associata alle varie patologie, i requisiti chimici e strutturali di interazione del farmaco con i principali sistemi biologici (proteine recettoriali ed enzimatiche), le conoscenze di base delle principali classi di farmaci, relazioni struttura attività e modalità di interazione farmaco substrato biologico.

The aim of this course is to provide the chemical knowledges of pharmacological therapy to treat different pathologies, the chemical and structural requirements of the interactions between drugs and the main biological targets (receptor proteins and enzymes), as well as the basic knowledges of the main classes of drugs together with their structure-activity relationships and the interaction modes between drugs and their biological targets.

Prerequisiti Conoscenze e abilità fornite dal corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

Knowledges and skills furnished by the course of Medicinal and Toxicological Chemistry I

Contenuti del corso Definizione di farmaco. Principi di farmacocinetica e farmacodinamica. Classificazione dei bersagli farmacologici. Sedativi- ipnotici, antiepilettici, anestetici locali, Ca⁺⁺-antagonisti, antiaritmici, analgesici narcotici, antinfiammatori steroidei e non-steroidi, cardiotonici, antianginosi, adrenergici, colinergici, farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, diuretici, antistaminici, farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica, neurolettici, antidepressivi, antiparkinsoniani, stimolanti del SNC, farmaci antiobesità, farmaci antiemicranici, farmaci antilipemici.

Definition of drugs. Principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Classification of the main pharmacological targets. Hypnotic and anxiolytic drugs, antiepileptic drugs, local anesthetics, Ca⁺⁺-antagonists, antiarrhythmic drugs, analgesic drugs, NSAIDs and SAIDs, cardiotonic agents, antianginal drugs, adrenergic agents, cholinergic agents, modulators of the renine angiotensine system, diuretics, antihistaminic drugs, anti-ulcer drugs, neuroleptic drugs, antidepressants, anti-Parkinson drugs, CNS stimulating drugs, anti-obesity agents, antimigraine drugs, hypolipidemic agents.

Programma dettagliato Parte Generale

Definizione di farmaco. Principi di Farmacocinetica: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. Proprietà chimico-fisiche del farmaco che influenzano ciascuna di queste fasi. Concetti di biodisponibilità e bioequivalenza. Proprietà delle membrane cellulari. Acidi grassi: classificazione, proprietà e ruolo biologico.
Farmacodinamica. Recettore: definizione e caratteristiche. Classificazione dei recettori. Sito recettoriale e sua specificità. Siti allosterici e siti accessori. Interazione ligando-recettore: ruolo del

legame chimico nell'interazione recettoriale. Recettori ionotropici: struttura e caratteristiche. Meccanismi di attivazione dei recettori ionotropici: recettori voltaggio-dipendenti e ligando-dipendenti, recettori attivabili per fosforilazione. Recettori accoppiati alle proteine G: struttura ed attivazione del ciclo della proteina G. Ruolo della porzione α della proteina G. Effettori della porzione α ed effetti mediati da G_s , G_i , G_q , G_o . Struttura e gruppi funzionali dei principali ligandi endogeni dei recettori ionotropici e metabotropici: Gaba, Glicina, Aspartato, Glutammato, Acetilcolina, Adrenalina, Noradrenalina, Serotonina, Dopamina, Istamina. Recettore ad attività proteinchinasica. Recettore GTPasico a singolo filamento transmembranario. Caratteristiche stereochemiche delle catene laterali degli amminoacidi del sito recettoriale. Ruolo della stereochemica nell'interazione recettoriale ed enzimatica. Definizione di eutomero e distomero. Omologia funzionale e strutturale. Il farmacoforo ed il contorno molecolare di un farmaco. Concetto di affinità ed attività intrinseca. Definizione di agonista, agonista parziale, agonista inverso, antagonista.

L'eccitabilità cellulare. Meccanismo di conduzione dell'impulso. Le sinapsi chimiche: struttura, ruolo delle vescicole, meccanismi di sintesi ed immagazzinamento del mediatore, suo rilascio quantico. I recettori postsinaptici. Meccanismo di ricaptazione del mediatore del piede presinaptico. Caratteristiche del sito recettoriale dei principali neurotrasmettitori: Serotonina, Dopamina, Istamina, Acetilcolina, Noradrenalina.

Interazioni farmaco-recettore. Interazioni elettroniche. Legami coinvolti nel complesso farmaco-recettore: legame covalente, legame ionico, legame idrogeno, complessi di trasferimento di carica, forze di Van der Waals ed altre interazioni. Interazioni steriche: effetti sterici nel complesso farmaco-recettore.

Parte Sistemática

Sedativi- Ipnotici

Potenziale di membrana: canali del cloruro e loro mediatore endogeno.

Fibra Gabaergica: struttura del Gaba e suo sito di legame. Agonisti ed antagonisti del Gaba: gabaculina, muscimolo e bicuculina. Mediatori allosterici positivi esogeni dei canali del cloruro. Primi farmaci utilizzati: etanolo, cloralio idrato, paraldeide, idroxyzina. Meccanismo d'azione, metabolismo e tossicità.

Barbiturici: meccanismo d'azione. La tautomeria lattamico-lattimica. Relazioni struttura-attività. Il pKa necessario al superamento della Barriera Ematoencefalica, attività dei barbiturici in funzione della loro lipofilia. Classificazione dei barbiturici in funzione della loro lipofilia. Classificazione dei barbiturici in base al tempo di induzione e alla durata d'azione. Metabolismo e tossicità dei barbiturici.

Benzodiazepine: meccanismo d'azione. Identificazione della porzione farmacoforica e sue caratteristiche. Identificazione del sito allosterico delle benzodiazepine e sue caratteristiche. Interazioni tra il farmacoforo delle benzodiazepine e il sito allosterico. Relazione struttura-attività. Farmaci agonisti parziali e antagonisti delle benzodiazepine: imidazenil e flumazenil.

Altri farmaci ad attività ansiolitica: derivati imidazo-piridinici: zolpidem ed alpidem. Ciclopirroloni: zopiclone. β -Carboline: Abecarnil.

Fasi e regolazione del sonno: agonisti del recettore della melatonina (ramelteon)

Sintesi: Fenobarbital, Diazepam.

Antiepilettici

L'epilessia. Caratteristiche dei vari tipi di manifestazioni epilettiche. Possibili interventi farmacologici. Farmaci stabilizzanti il potenziale di riposo: uso dei barbiturici e delle benzodiazepine per la loro attività anticonvulsivante. Farmaci che riducono l'intensità dello stimolo modulano i canali del Na^+ presinaptici: derivati idantoinici. Fenitoina e mefenitoina. Carbamazepina, Lamotrigina. Farmaci che riducono l'intensità dello stimolo modulano i canali del Ca^+ presinaptici: derivati ossazolidindionici, succinimidici e glutarimidici. Farmaci inibitori della Gaba transaminasi reversibili e irreversibili (acido valproico, vigabatrin). Farmaci che inibiscono il re-uptake del Gaba: tiagabina. Recettori ionotropici NMDA e non NMDA. Farmaci che circoscrivono l'impulso: antagonisti del glutammato. Felbamato.

Nuovi antiepilettici: topiramato, zomisamide, levetiracetam, lacosamide, gabapentin

Sintesi: Fenitoina, carbamazepina, pregabalin.

Anestetici locali.

I canali del Na^+ voltaggio-dipendenti. Sostanze che agiscono con meccanismo d'azione degli anestetici generali ma attive soltanto a livello locale: alcool benzilico, clorbutanolo, mentolo, fenolo, eugenolo. Sostanze di origine naturale capaci di bloccare i canali del Na^+ : tetrodotossina. Caratteristiche

strutturali della porzione farmacoforica della cocaina, benzocaina, procaina, tetracaina, propossicaina, procainammide, lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, ropivacaina. Classificazione in base alla natura chimica del linker. Meccanismo d'azione e vie di somministrazione. Tossicità.
Sintesi: Lidocaina.

Ca⁺⁺-antagonisti.

Classificazione dei canali del Ca⁺⁺. I canali del Ca⁺⁺ voltaggio-dipendenti di tipo L: struttura e localizzazione anatomica. Stadi conformazionali dei canali del Ca⁺⁺. Stadio intermedio. Effetti terapeutici mediati dall'attivazione dei canali del Ca⁺⁺ di tipo L: effetto antipertensivo, effetto antiaffaticamento, antiaritmico. Classificazione, selettività e meccanismo d'azione dei Ca⁺⁺-antagonisti. Derivati arilalchilaminici: verapamile. Derivati 1,5 benzotiazepinici: diltiazem. Derivati 1,4 diidropiridinici: porzione farmacoforica e interazione con il canale del Ca⁺⁺ nello stadio intermedio. Nifedipina, amlodipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina. Tossicità dei Ca⁺⁺-antagonisti. Ca⁺⁺-antagonisti: porzione farmacoforica, meccanismo d'azione ed usi terapeutici.
Sintesi: Nifedipina.

Antiaritmici.

Fisiologia del battito cardiaco e delle aritmie. Il fenomeno del rientro. Aritmie atriali e ventricolari. Fasi del potenziale d'azione delle cellule cardiache. Possibili interventi farmacologici. Farmaci di classe I: bloccanti i canali del Na⁺; classe IA: chinidina, procainammide, disopiramide; classe Ib: lidocaina, tocainide, mexiletina, fenitoina; classe IC: flecainide, encainide. La frequenza cardiaca. Effetti mediati dalla stimolazione simpatica e parasimpatica. Farmaci di classe II: β-bloccanti, metoprololo e propranololo. Farmaci di classe III: bloccanti i canali del K⁺, amiodarone. Farmaci di classe IV: Ca⁺⁺-antagonisti, diltiazem e verapamile.
Sintesi: Diltiazem, Verapamile.

Analgesici Narcotici.

Meccanismo di trasmissione dell'impulso dolorifico. La via paleospinotalamica e la via neospinotalamica. Meccanismo di compensazione fisiologico mediato dalle encefaline nella trasmissione dell'impulso dolorifico. Effetti della contemporanea somministrazione di un analgesico come la morfina. Fenomeno dell'up-regulation, dell'assuefazione e meccanismi ad essi correlati. Dipendenza fisica e psichica da oppioidi. La porzione farmacoforica di messaggio e quella di indirizzo delle encefaline. Omologia strutturale e funzionale delle encefaline. I recettori delle encefaline e loro distribuzione. Interazione tra le encefaline e i recettori oppioidi. La dinorfina e il suo antagonismo κ-selettivo. Morfina: sua origine, struttura e meccanismo d'azione. Relazioni struttura-attività. Derivati morfinosimili: oxicodone, idormorfone, oximorfone, N-esilmorfina. Derivati oripavinici: PET, etorfina, diprenorfina e buprenorfina. Agonismo parziale e selettività d'azione dei derivati oripavinici.
Antagonisti: nalossone, naltrexone, nalorfina.

Morfina: levorfanolo, ciclorfanolo, destromorfano. Benzomorfini: β-metazocina, pentazocina, ciclazocina, fenazocina. Fenilpiperidine: meperidina, prodina, bemidone, chetobemidone. Conformazione di minimo energetico e conformazione bioattiva dei derivati fenilpiperidinici. Anilidopiperidine: Fentanile e derivati. Fenilpropilamine: metadone. Derivati del metadone: isometadone, propossifene, dipipanone, fenadoxone, enadoxone. Difenossilato e loperamide. Nuovi analgesici oppioidi: tramadolo e tapentadolo.

Sviluppo dei ligandi bivalenti.

Sintesi: Buprenorfina, metadone.

Antinfiammatori.

Fenomeno dell'infiammazione. Struttura dell'acido arachidonico. Struttura e biosintesi di prostaglandine, prostacicline, trombossani e leucotrieni. Ciclossigenasi e lipossigenasi: sito catalitico ed attività enzimatica. Antinfiammatori non steroidei: meccanismo d'azione. Inibitori irreversibili delle ciclossigenasi: acido acetilsalicilico e derivati. Tossicità. Inibitori reversibili della ciclossigenasi. Derivati dell'acido salicilico: diflunisal. Derivati dell'acido antranilico: acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico. Acido niflumico. Derivati dell'anilina: paracetamolo. Derivati arilacetici: alclofenac, indometacina, sulindac, diclofenac, zomepirac. Derivati 2-fenilpropionici: ibuprofene, chetoprofene, fenoprofene, naprossene. Il ketorolac: la sua potente azione e ipotesi sul meccanismo d'azione. Oxicami: piroxicam, droxicam, tenoxicam. Meccanismo di attivazione degli oxicami. COX-1 e COX-2:

differenze dei siti catalici. Sostanze selettive sulla COX-2: nimesulide, celecoxib, rofecoxib e valdecoxib. Derivati pirazolonici e pirazolidindionici: Noramidopirina, Fenilbutazone e Ossifenilbutazone. Sintesi: Diclofenac.

Antinfiammatori steroidei

Meccanismo d'azione. Glucocorticoidi e mineralcorticoidi: sintesi ed attività biologiche. Porzione farmacoforica dei FAS e sua interazione con il sito recettoriale. Farmaci usati per via sistemica e farmaci usati per via topica ad attività locale. Funzionalizzazione del nucleo steroidico: β idrossilazione sul C11; ossidazione C1-C2; fluorurazione sul C6 e C9; ossidazione del C3; metilazione e idrossilazione del C16. Metabolismo ed effetti collaterali.

Cardiotonici

Struttura e fisiologia del cuore. L'insufficienza cardiaca congestizia.

I glicosidi digitalici: meccanismo d'azione. Struttura, porzione farmacoforica ed interazione con la pompa Na^+/K^+ ATPasica dei glicosidi digitalici. Differenze farmacologiche tra digossina e digitossina. Dose digitalizzante e dose di mantenimento. Tossicità dei digitalici.

Farmaci utilizzati nello scompenso cardiaco non grave. Dobutamina: agonista parziale dei recettori β_1 adrenergici, effetti terapeutici. Milrinone e amrinone: inibitori della fosfodiesterasi III. Le isoforme delle fosfodiesterasi, la loro localizzazione ed effetti mediati della loro inibizione.

β_1 -bloccanti introdotti nella terapia dell'insufficienza cardiaca.

Sensibilizzatori delle miofibrille al Calcio: Levosimendan e Pimobendan.

Antianginosi

Angina pectoris: classificazione, fattori di rischio e approcci terapeutici. Nitriti e nitrati organici: nitroglicerina, isosorbide. Struttura, meccanismo d'azione e durata d'azione in base alla loro lipofilia.

Coronarodilatatori: inibitori dell'adenosina deaminasi (dipiridamolo). Idralazina e derivati. Derivati della Khellina: benzopirani e cromoni.

Ca^{++} antagonisti: nifedipina, verapamil e diltiazem. β_1 -bloccanti: propranololo, esmololo. Attivatori del canale del K^+ : derivati cianoguanidinici e tioformamidici.

Adrenergici.

Generalità sul sistema nervoso vegetativo. Il sistema nervoso simpatico. Azioni della stimolazione adrenergica. Struttura e sintesi della noradrenalina. Recettori adrenergici α e β , loro localizzazione e tipi di proteina G ad essi accoppiati. Interazioni tra la noradrenalina ed il sito recettoriale. Agonisti adrenergici e loro selettività per i recettori α e β . Usi terapeutici degli agonisti adrenergici. Agonisti adrenergici non selettivi: fenilefrina, ritodrina, efedrina. Agonisti α_1 adrenergici: derivati imidazolinici. Ossimetazolina, xilometazolina, nafazolina, tetraidrozolina. Agonisti α_2 adrenergici: clonidina, guanabenz, guanfacina, α -metildopa. Agonisti β_2 adrenergici: dobutamina, isoprenalina. Agonisti β_2 adrenergici: terbutalina, salbutamolo, salmeterolo, bitolterolo. Agonisti β_3 adrenergici e loro possibile uso terapeutico. Farmaci che inibiscono enzimi della biosintesi della noradrenalina: α -metiltirosina, carbidopa. Meccanismo d'azione e usi terapeutici. Antagonisti adrenergici: usi terapeutici. Antagonisti α_1 di tipo competitivo: piperazinilchinazoline. Prazosina, terazosina, doxazosina, trimazosina. Antagonisti α_1 irreversibili: agenti alchilanti. Dibenammina, fenossibenzammina. Meccanismo di attivazione del farmaco e di alchilazione del recettore. Antagonisti α_2 : yohimbina. Farmaci che inibiscono l'immagazzinamento della noradrenalina: reserpina. Antagonisti α non selettivi: imidazoline. Fentolamina, tolazolina, idazoxan. Antagonisti α_1 selettivi: alfuzosina e tamsulosina. β -bloccanti: dalla dicloroisoprenalina al propranololo. Altri β -bloccanti non selettivi: pindololo, timololo, nadololo, labetalolo. Effetti collaterali dei β -bloccanti non selettivi. Agonisti parziali β_1 selettivi: acebutololo, atenololo, esmololo, metoprololo.

Sintesi: Prazosina, propranololo, fenossibenzamina.

Colinergici.

Sistema nervoso parasimpatico. Azione della stimolazione colinergica. Struttura e sintesi dell'acetilcolina. Acetilcolinesterasi (AChE). Recettori muscarinici, loro localizzazione e tipi di proteina G ad essi accoppiati. Agonisti diretti di origine naturale: muscarina, arecolina, pilocarpina. Agonisti colinergici ad azione diretta ed indiretta: metacolina, carbacolo, betanecolo. Usi terapeutici. Agonisti indiretti: inibitori dell'AChE. Inibitori dell'AChE reversibili: fisostigmina e derivati di sintesi. Neostigmina e piridostigmina. Usi terapeutici. Inibitori dell'AChE irreversibili: composti organo fosforici e loro

utilizzo: malathion e parathion. Meccanismo d'azione del principale antidoto: la pralidossima ioduro. Antagonisti muscarinici di origine naturale: atropina, scopolamina. Usi terapeutici. Derivati quaternari ad attività spasmolitica: valetamato bromuro, otilonio bromuro, metantelina bromuro. Derivati antiasmatici: ipatropio e tiotropio. Derivati lipofili nel trattamento del Parkinson. Selettività degli antagonisti muscarinici. Antagonisti M₁ selettivi: pirenzepina. Antagonisti M₂ selettivi: AFDX-116. Recettori nicotinici: classificazione e localizzazione. Antagonisti dei recettori Nn posti a livello gangliare o ganglioplegici: usi terapeutici. Antagonisti depolarizzanti: esametonio. Antagonisti non depolarizzanti: trimetafano, mecamilamina. Antagonisti dei recettori Nm posti a livello della placca neuromuscolare: usi terapeutici. Antagonisti depolarizzanti: decametonio. Antagonisti non depolarizzanti: tubocurarina. Derivati di sintesi: Pancuronio e vecuronio.

Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina.

La pressione sanguigna e i meccanismi fisiologici compensatori alle sue modificazioni. Il sistema renina-angiotensina: sintesi ed attività biologica dell'angiotensina II. Struttura e meccanismo di idrolisi delle endopeptidasi: renina, ACE. Inibitori della renina: zankiren, remikiren e aliskiren. Interazioni con il sito d'attacco, il sito d'idrolisi e tasche laterali della renina. ACE inibitori: differenze tra il substrato fisiologico e il primo inibitore: il captopril. Interazioni del captopril con il sito d'idrolisi e le tasche laterali dell'ACE. Altri ACE inibitori: enalapril, lisinopril, cilazapril, fosinopril. I recettori dell'angiotensina II (AT1): localizzazione ed effetti mediati dalla loro attivazione. Antagonisti del recettore AT1: i sartani. Valsartan, losartan e irbesartan. Il fattore atrio-natriuretico e la sua degradazione ad opera della NEP. Inibitori della NEP: ecadotril. ACE-NEP inibitori: omapatrilat e sampatrilat. Antagonisti del recettore dell'endotelina: bosentan e tezosentan. Sintesi: captopril.

Diuretici.

Fisiologia del rene. Il glomerulo renale: unità di filtrazione e di riassorbimento. Usi terapeutici dei farmaci ad attività diuretica. Inibitori dell'anidrasi carbonica del tubulo contorto prossimale: benzensolfonamide, acetazolamide, metazolamide e composti della serie sulfonica. Clorfenamide, diclorfenamide, cloramminofenamide. Acidosi metabolica. Diuretici attivi sul tubulo contorto distale: derivati della serie tiazidica, idrotiazidica e carbonilica. Clorotiazide, idroclorotiazide, clortalidone. Diuretici attivi sul tratto ascendente dell'ansa di Henle: diuretici drastici o diuretici dell'ansa. Furosemide, bumetanide, acido etacrinico. Meccanismo d'azione dell'acido etacrinico. Perdita di K⁺ e interferenze con il metabolismo lipidico. Diuretici risparmiatori di K⁺. Attività dell'aldosterone: il principale ormone antidiuretico. Diuretici attivi sul dotto collettore. Farmaci antagonisti del recettore dell'aldosterone; spironolattone, eplerenone, canrenoato di potassio. Sostanze che bloccano i canali del Na⁺: amiloride, triamterene. Diuretici osmotici: mannitolo, glicerolo. Utilizzo dei diuretici osmotici nel riassorbimento dell'edema. Sintesi: Acido etacrinico, clorotiazide.

Antistaminici.

Struttura, sintesi e liberazione dell'istamina dai mastociti. Recettori dell'istamina: H₁, H₂, H₃; loro localizzazione e tipi di proteina G ad essi accoppiati. Interazioni tra l'istamina e il sito recettoriale. Azioni mediate dell'istamina. Farmaci preventivi stabilizzanti la membrana dei mastociti: cromoglicato. Antagonisti H₁: usi terapeutici ed effetti collaterali. Antistaminici non selettivi di prima generazione a doppia componente centrale e periferica: derivati dell'etilendiammina. Pirilammina, metafenilene. Derivati propilaminici: clorfeniramina, tripolidina. Derivati etanolaminici o eteri basici: defenidramina, medrilamina. Derivati piperazini: ciclizina, clorciclizina. Derivati fenotiazinici: prometazina. Sovrapposibilità del farmacoforo della prometazina con quello dell'istamina. Altri derivati triciclici: ciproptadina, azatadina. Antistaminici non selettivi di seconda generazione a singola componente periferica. Derivati piperidinici: terfenadina, loratidina. Derivati piperazini: cetirizina. Sintesi: Difenidramina

Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica

Manifestazioni dell'ulcera peptica. Meccanismi di regolazione della secrezione gastrica acida. Farmaci che aumentano gli effetti protettivi. Antiacidi: idrossidi, carbonati e bicarbonati. Analoghi delle prostaglandine: Misoprostolo. Farmaci che formano una guaina protettiva: Sucralfato e Alginato. Terapia contro Helicobacter Pylori. Antagonisti muscarinici non selettivi e nuovi antagonisti M₁ selettivi: Pirenzepina.

Antagonisti H₂ nel trattamento dell'ulcera peptica. Sviluppo degli antagonisti H₂ selettivi: dalla burimamide alla cimetidina. Altri antagonisti H₂: ranitidina, nizatidina, famotidina. Inibitori irreversibili della pompa protonica. Omeprazolo. Considerazione sulla loro chiralità. Antagonisti del recettore della gastrina: YM022.

Sintesi: Ranitidina.

Neurolettici.

La schizofrenia: patogenesi e sintomatologia negativa e positiva. La componente genetica della schizofrenia. Le vie dopaminergiche a livello centrale, i recettori dopaminergici lungo queste vie e i tipi di proteina G ad essi accoppiati. La via frontocorticale-mesencefalica e i recettori dopaminergici di tipo D₄. Antagonisti dopaminergici non selettivi: derivati fenotiazinici. Struttura, porzione farmacoforica e interazioni con il sito recettoriale dei principali derivati fenotiazinici: clorpromazina, triflupromazina, perfenazina, flufenazina. Derivati tioxantenici: clorprotixene, clopexitolo, flupentixolo. Effetti collaterali degli antagonisti dopaminergici non selettivi. Antagonisti dopaminergici selettivi per i recettori D₂, D₃, D₄. Derivati parafluorobutirrofenonici: aloperidolo, droperidolo. Derivati parafluorodifenilbutilpiperidinici: pimozide. Antagonisti dopaminergici selettivi per i recettori D₄: neurolettici atipici. Derivati dibenzoazepinici: clozapina, loxapina, clotiapina. Agonisti parziali dei recettori D₂ a livello periferico usati come antiemetici: metoclopramide, sulpiride. Cenni storici sulla reserpina.

Sintesi: Aloperidolo, Clorpromazina.

Antidepressivi.

La depressione: sintomatologia positiva e negativa. La componente genetica della depressione. La serotonina: struttura e sintesi. Effetti mediati dalla serotonina. Antidepressivi tricyclici o timoletici: le varie teorie formulate sul meccanismo d'azione. Effetti del trattamento. Farmaci con maggiore selettività per l'azione serotoninergica: fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina. Farmaci inibitori delle MAO o timeretici. Farmaci di prima generazione non selettivi e irreversibili: iproniazide, nialamide, pargilina. Farmaci di seconda generazione selettivi MAO-A e irreversibili: clorgilina. Farmaci di terza generazione selettivi MAO-A e reversibili: meclobemide. Inibitori delle COMT: entacapone e tolcapone. Precursori della serotonina: oxitriptano. Agonisti parziali dei recettori serotoninergici presinaptici 5HT_{1A}: buspirone, gepirone, trazodone. Farmaci che agiscono potenziando la trasmissione noradrenergica: reboxetina e droxidopa. Farmaci che agiscono su entrambe le vie: mirtazapina. Farmaci usati nel trattamento del disturbo bipolare: i Sali di litio, inibitori delle monofosfatasi.

Sintesi: Imipramina.

Antiparkinsoniani.

Il morbo di Parkinson. Sintomatologia della patologia parkinsoniana. La deficienza di dopamina lungo la via nigro-striatale. La substantia nigra. Lo stress ossidativo. L'alterato equilibrio dopamina-acetilcolina nel morbo di Parkinson e i possibili interventi farmacologici. Antagonisti colinergici che superano la barriera ematoencefalica: benzatropina, triessifenidile, prociclidina. Uso degli antistaminici per le loro proprietà anticolinergiche. Agonisti dopaminergici: L-Dopa, assorbimento e meccanismo di trasporto a livello centrale. Effetti collaterali della terapia con L-Dopa. Inibitori della dopadecarbossilasi: carbidopa, berserazide. Agonisti dopaminergici a livello centrale: apomorfina, pergolide, bromocriptina. Inibitori irreversibili della MAO-B: selegilina. Inibitori delle COMT: entacapone e tolcapone. Agonisti parziali dopaminergici ergolinici e non-ergolinici. Miorilassanti centrali: Mefenesina.

Prospettive future per il trattamento del Parkinson: Farmaci che aumentano la neuroprotezione.

Stimolanti del SNC.

Farmaci stimolanti il SNC: analettici, psicoanalettici e psicodislettici. Efedrina. Meccanismo d'azione indiretto dell'efedrina. L'amfetamina e il suo meccanismo d'azione. Le sostanze amfetaminosimili: metamfetamina, propilesedrina, metilfenidato. Dipendenza fisica e psichica e azione anoressizzante. L'attivazione del circuito della gratificazione. Le proprietà stimolanti della cocaina e il suo meccanismo d'azione. Stimolanti minori: caffeina, teofillina e teobromina. Nicotina. Acido Arachidonico ed anandamide. Sostanze anandamidoidi: tetraidrocannabinoidi. Etanolammide dell'acido oleico. Agonisti inversi selettivi del recettore CB1 (rimonabant). Sostanze allucinogene: ecstasy o metilendiossimetanfetamina, dietilammide dell'acido lisergico o LSD, mescalina. Effetti collaterali e danni irreversibili causati dalle sostanze allucinogene. Farmaci antitimidizza: modafinil. Sostanze psichedeliche anestetiche: fenciclidina e chetamina.

Farmaci antiobesità.

La leptina: l'ormone che regola l'appetito.

Sostanze anoressizzanti: farmaci ad attività noradrenergica. Fentamina, fendimetrazina, fenilpropanolamina, dietilpropione. Farmaci ad attività serotonergica: d-fenfluramina, sertralina.

Stimolanti la lipolisi: β_3 agonisti.

Inibitori delle lipasi pancreatiche: orlistat. Calcolo del MIB.

Farmaci antiemicranici.

Le emicranie. Farmaci usati nel trattamento degli attacchi acuti di emicrania. Gli antinfiammatori non steroidei. Gli alcaloidi ergotaminici: ergotamina e diidroergotamina. Gli antagonisti dei recettori 5-HT₁: sumatriptan e naratriptan. Antiemetici: metoclopramide, ondasetron. Farmaci usati nel trattamento profilattico delle emicranie. I bloccanti β -adrenergici. I Ca⁺⁺-antagonisti: flunarizina e cinnarizina. Gli inibitori della sintesi del monossido d'azoto. Gli antagonisti 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Terapia botulinica come prospettiva futura.

Farmaci antilipemici.

Classificazione delle iperlipemie. Le lipoproteine: HDL, LDL, VLDL. Principali farmaci di interesse clinico. Farmaci ipocolesterolemici: le statine. Divisione in generazioni. Lovastatina, mevastatina, pravastatina e simvastatina. Farmaci ipotrigliceridemi: i fibrati. Clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato, ciprofibrato e fenafibrato. Resine sequestranti gli acidi biliari: colestiramina e colestipolo. Altri farmaci: il probucolo e la niacina.

Sintesi: Clofibrato.

Testi di riferimento

Wilson & Gisvold CHIMICA FARMACEUTICA – Casa Editrice Ambrosiana.

Gasco, Gualtieri, Melchiorre CHIMICA FARMACEUTICA – Casa Editrice Ambrosiana.

Foye PRINCIPI DI CHIMICA FARMACEUTICA – Piccin.

Curriculum docente: Prof. Sandro Cosconati

Attuale posizione ricoperta

Il Dott. Sandro Cosconati attualmente ricopre il ruolo di Professore Associato di *Chimica Farmaceutica* (CHIM/08) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Carriera accademica

Dopo la laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, ottenuta con il massimo dei voti e lode nel 2003 presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II", il Dott. Cosconati ha intrapreso il corso di dottorato in Scienze del Farmaco presso lo stesso ateneo ottenendo il titolo di dottore di ricerca discutendo una tesi dal titolo "Characterizing the 1,4-Dihydropyridines Binding Interactions in the L-type Ca²⁺ Channel: Model Construction and Docking Calculations". Nel 2007 è stato assunto presso lo Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037, USA come "Research Associate" nel laboratorio del Prof. Arthur J. Olson. In fine, nel Marzo 2011 il Dott. Cosconati è risultato vincitore della valutazione comparativa per la copertura di un posto di Ricercatore Universitario a tempo indeterminato presso il DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Attività didattica

Il Dott. Cosconati, fin dall'immissione nel ruolo di Ricercatore (A.A. 2010/11) ha ricoperto vari insegnamenti del S.S.D. CHIM/08 presso il corso di laurea quinquennale in Farmacia. Attualmente è titolare degli insegnamenti di *Chimica Farmaceutica e Tossicologica I e II* e *Chimica Analitica e Analisi dei Medicinali I* per il corso di laurea magistrale in Farmacia.

Attività di ricerca

L'attività scientifica del Dott. Cosconati è documentata da 91 lavori pubblicati su riviste ad alto fattore d'impatto nell'ambito della chimica farmaceutica, 1 capitolo su libro a diffusione internazionale. *Invited speaker* a: Ninth European Workshop in Drug Design, Siena; Drug Discovery & Therapy World Congress 2013, Boston, USA; XXIII NMMC, Salerno; Spanish-Italian Medicinal Chemistry Congress (SIMMC 2015), Barcellona, Spagna. Organizzatore di diversi congressi SAYCS, un NMMC and due Y-RICH. Referee di molteplici riviste scientifiche a diffusione internazionale. Referee per la valutazione di progetti di ricerca per PRIN, FIRB e Polish National Science Centre. Responsabile Scientifico/Coordinatore di progetti di ricerca finanziati dal MIUR. Nel 2017 ha ottenuto l'abilitazione scientifica nazionale (ASN) per ricoprire il ruolo di professore di I fascia.