

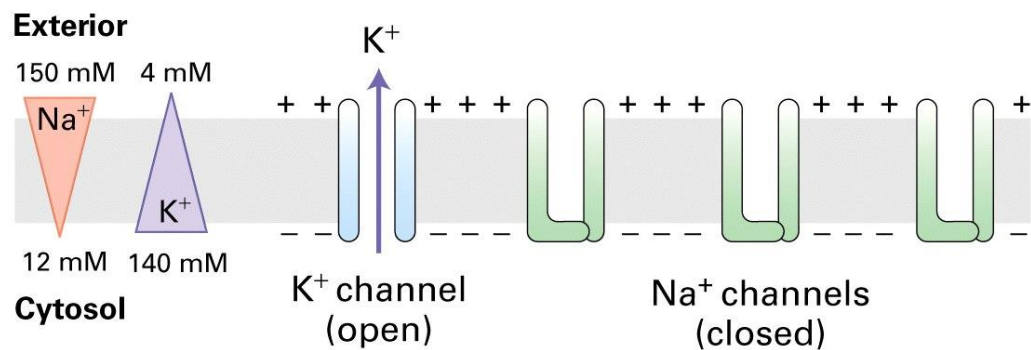
Farmaci Ipnotici e Sedativi



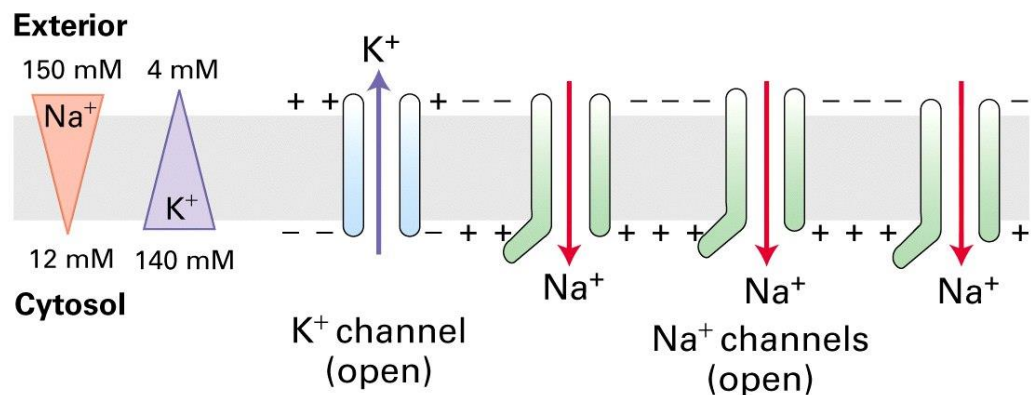
Potenziale di membrana

La membrana cellulare è dotata di un potenziale elettrico (**potenziale di riposo** ≈ -70 mV) tra il versante citoplasmatico, carico negativamente, e quello extracellulare, carico positivamente.

(a) Resting state (cytosolic face negative)



(b) Depolarized state (cytosolic face positive)

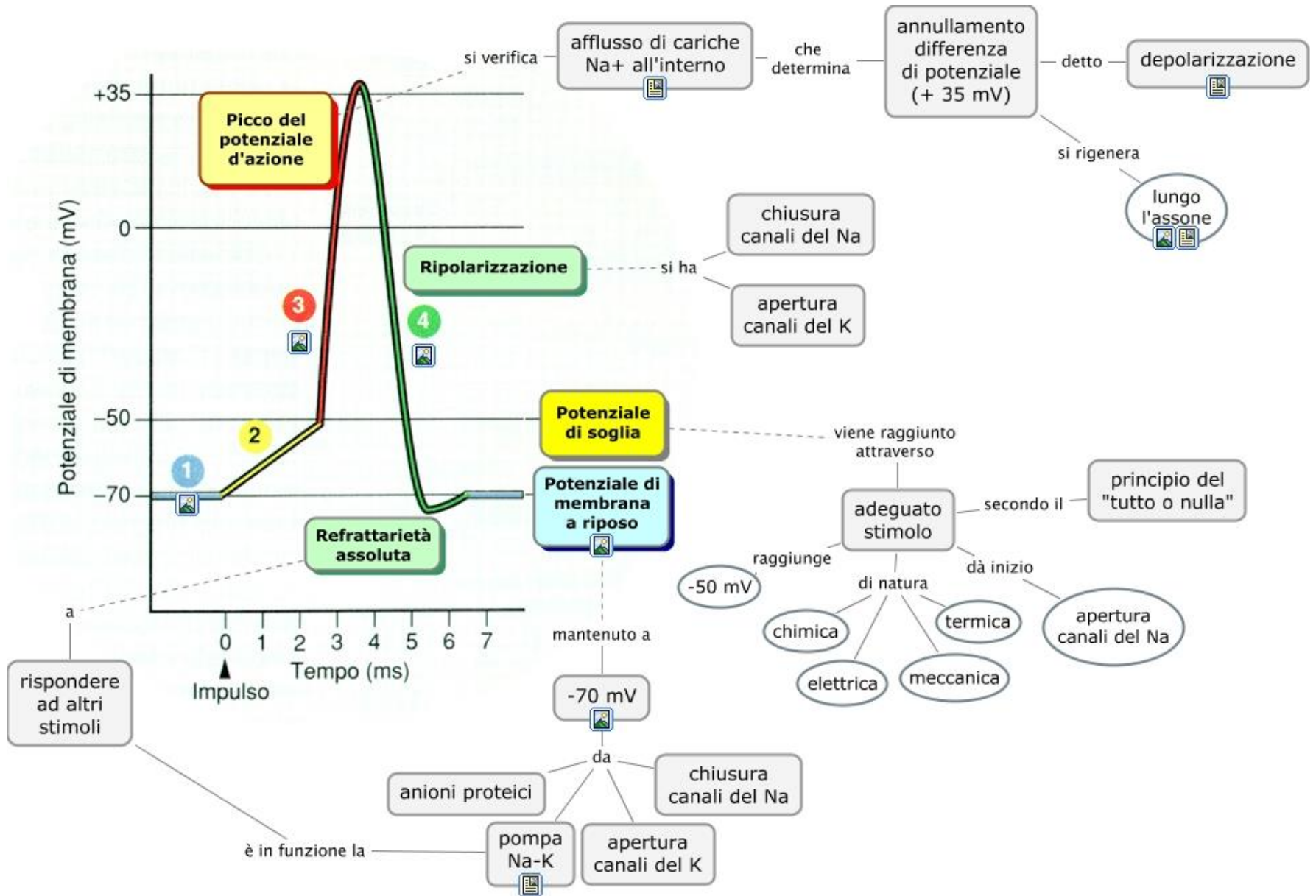


Il potenziale è generato dai gradienti elettrochimici degli elettroliti Na⁺, K⁺, Cl⁻:

- $[K^+]_i = 145$ mM; $[K^+]_e = 2.5$ mM
- $[Na^+]_i = 9.2$ mM; $[Na^+]_e = 140$ mM
- $[Cl^-]_i = 3$ mM; $[Cl^-]_e = 105$ mM

L'alterazione di tali gradienti ad opera di **neurotrasmettitori** causa depolarizzazione della membrana (**potenziale d'azione**)

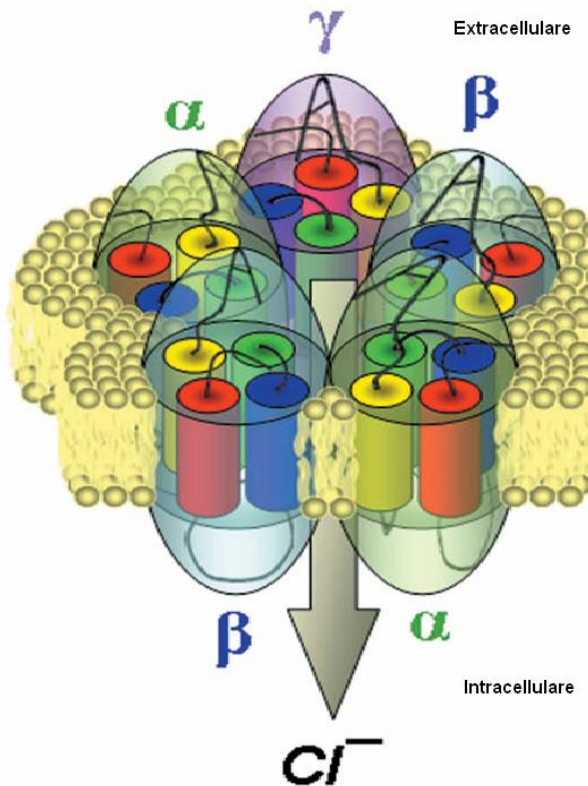
Potenziale d'azione



Recettori per il GABA

- **GABA_A**: recettore canale permeabile a Cl⁻
- **GABA_B**: recettore metabotropico accoppiato a proteina G_i

Recettore GABA_A



Legame di **2** molecole di **GABA** alle subunità β



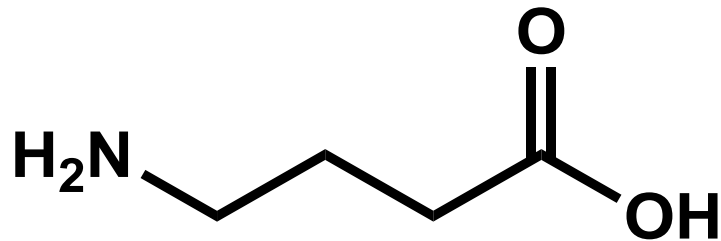
Apertura canale del Cl⁻



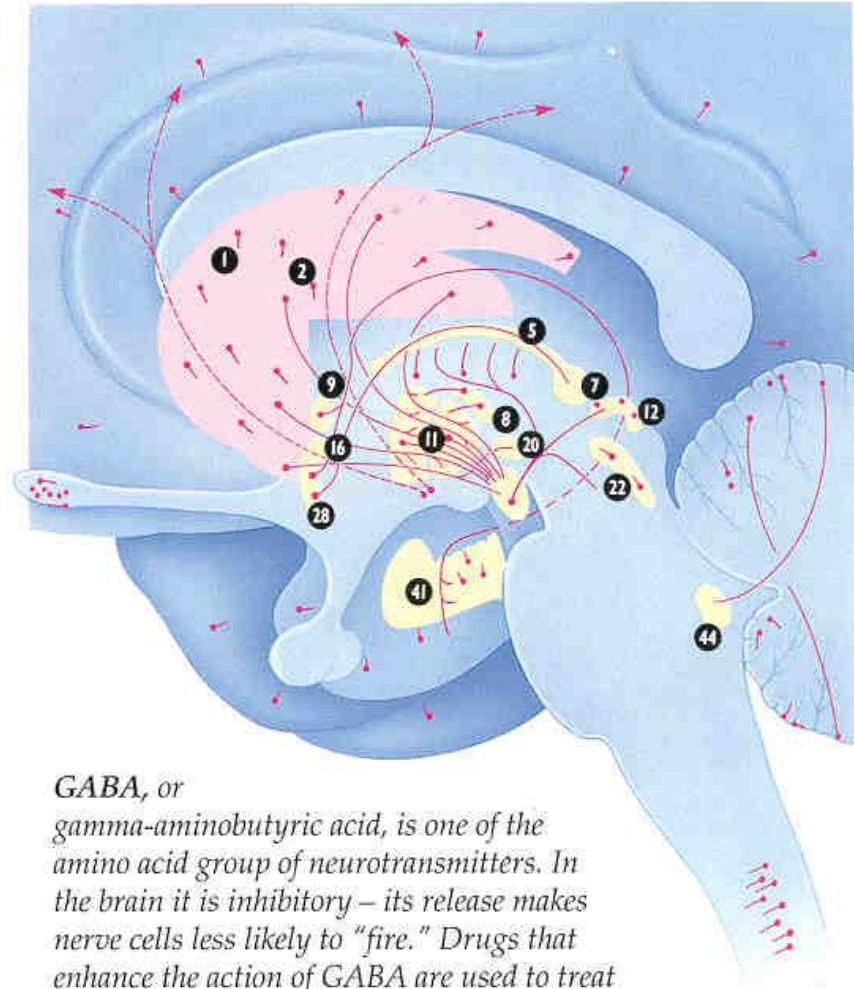
Iperpolarizzazione → aumento
soglia di eccitabilità sinaptica

Trasmissione GABA-ergica

GABA (Acido γ -ammino butirrico)

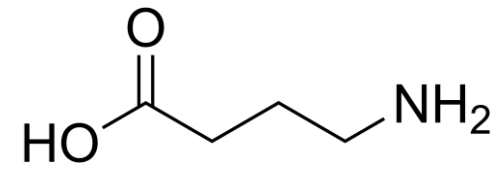


- Principale neuromediatore di tipo inibitorio del SNC
- Utilizzato da circa un terzo delle sinapsi del cervello

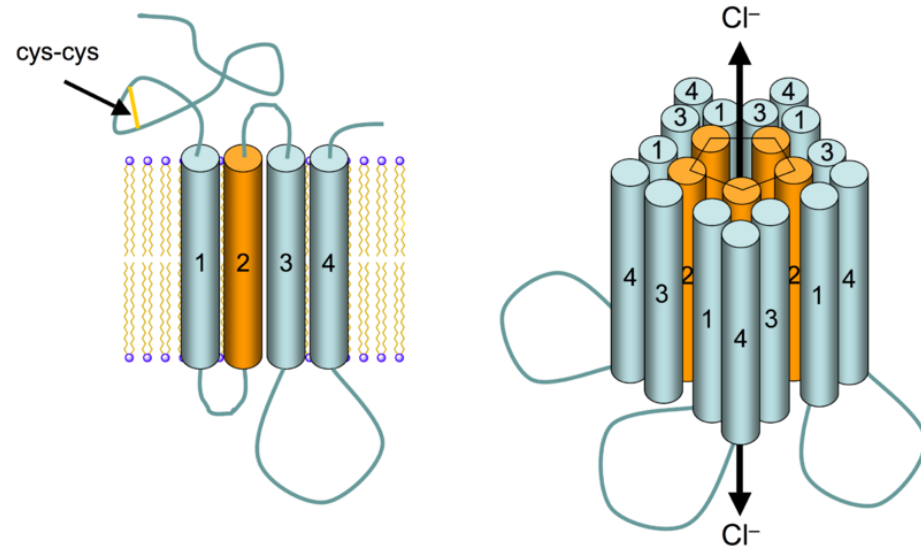
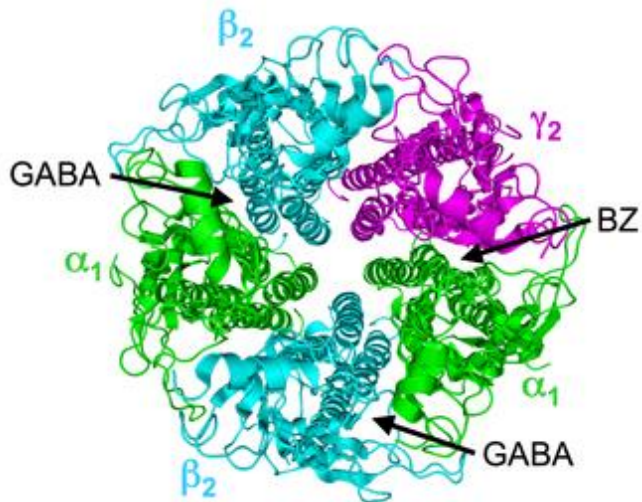
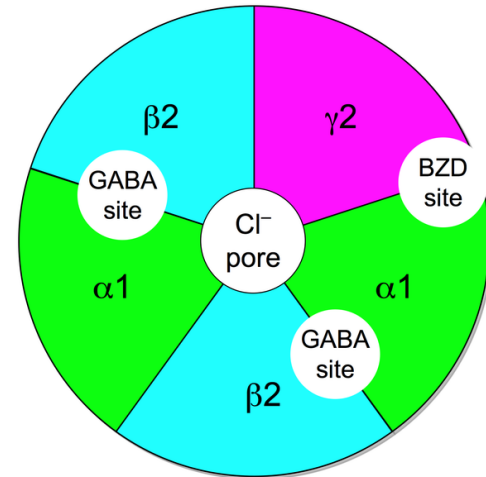
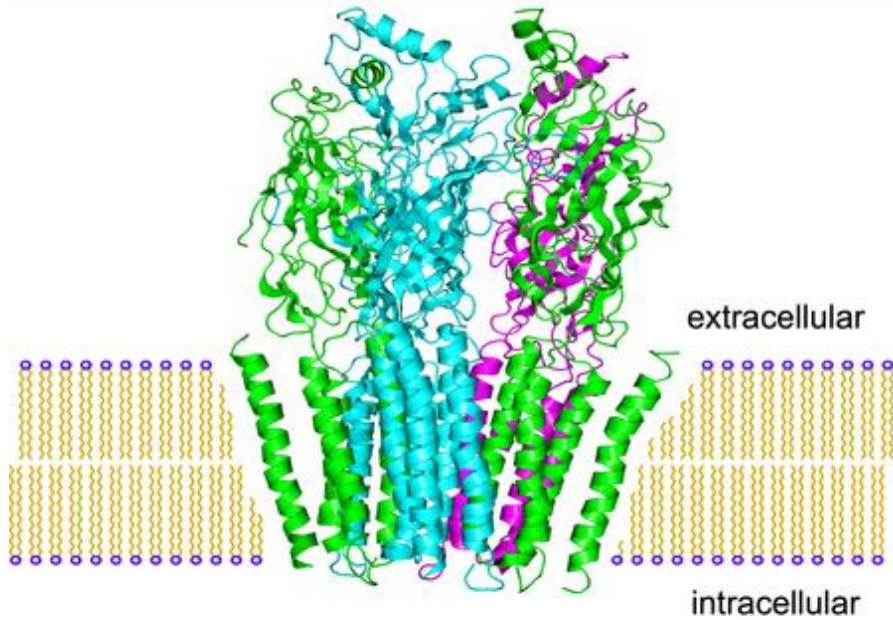


GABA, or gamma-aminobutyric acid, is one of the amino acid group of neurotransmitters. In the brain it is inhibitory – its release makes nerve cells less likely to “fire.” Drugs that enhance the action of GABA are used to treat anxiety. By suppressing the action of neurons involved specifically in the emotions, these drugs bring anxiety levels down.

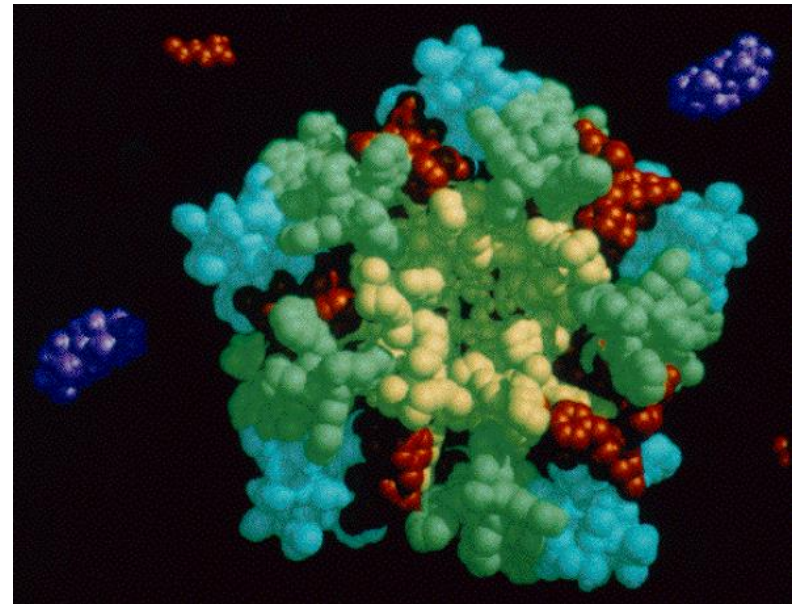
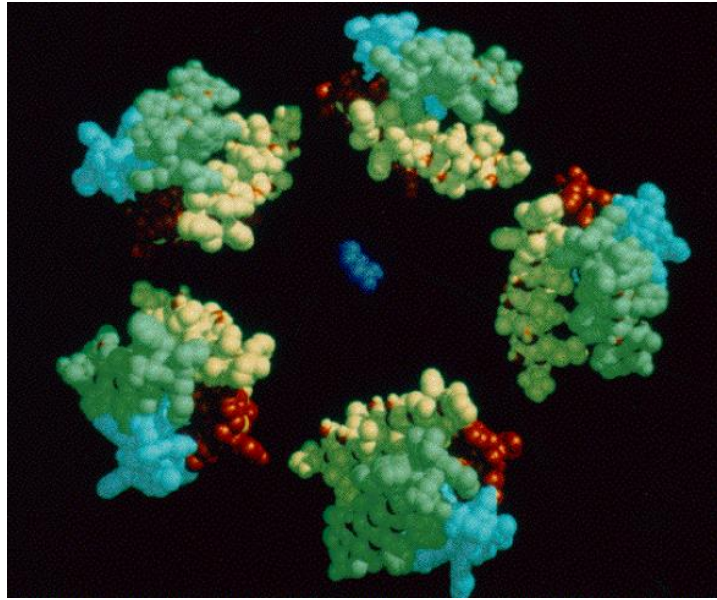
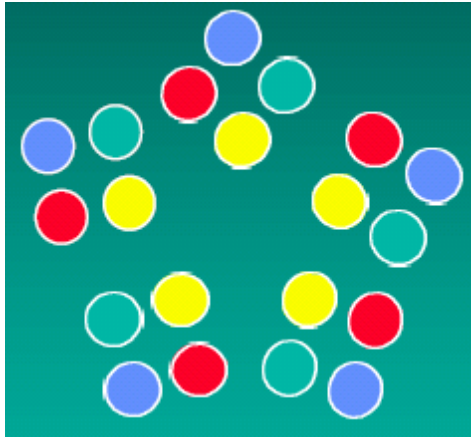
Recettore GABA_A



Acido γ -aminobutirrico
GABA



Recettore GABA_A: Apertura e Chiusura del canale



Recettore GABA_A: Isoforme

Abbondanza delle diverse isoforme nel SNC

α : 6 isoforme

β : 3 isoforme

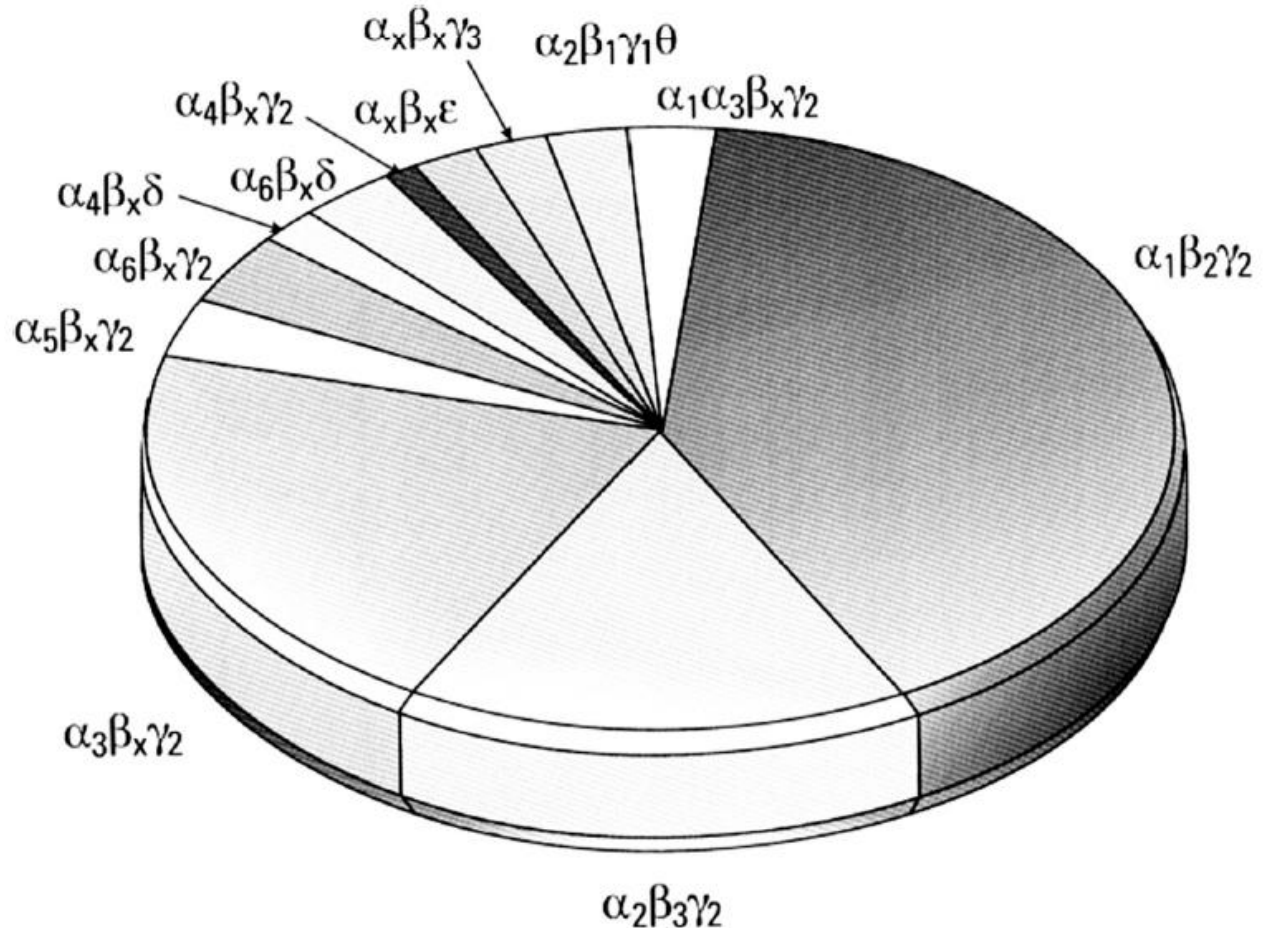
γ : 3 isoforme

ϵ

δ

θ

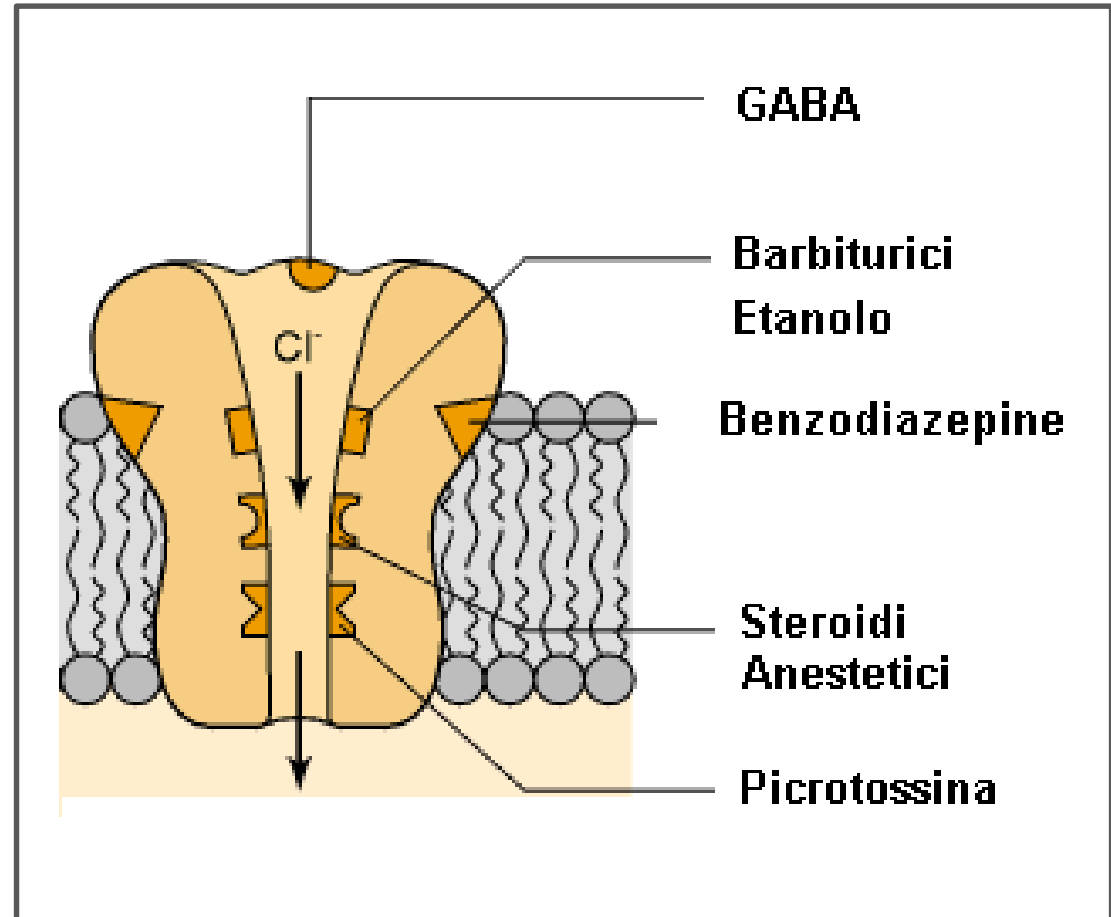
π



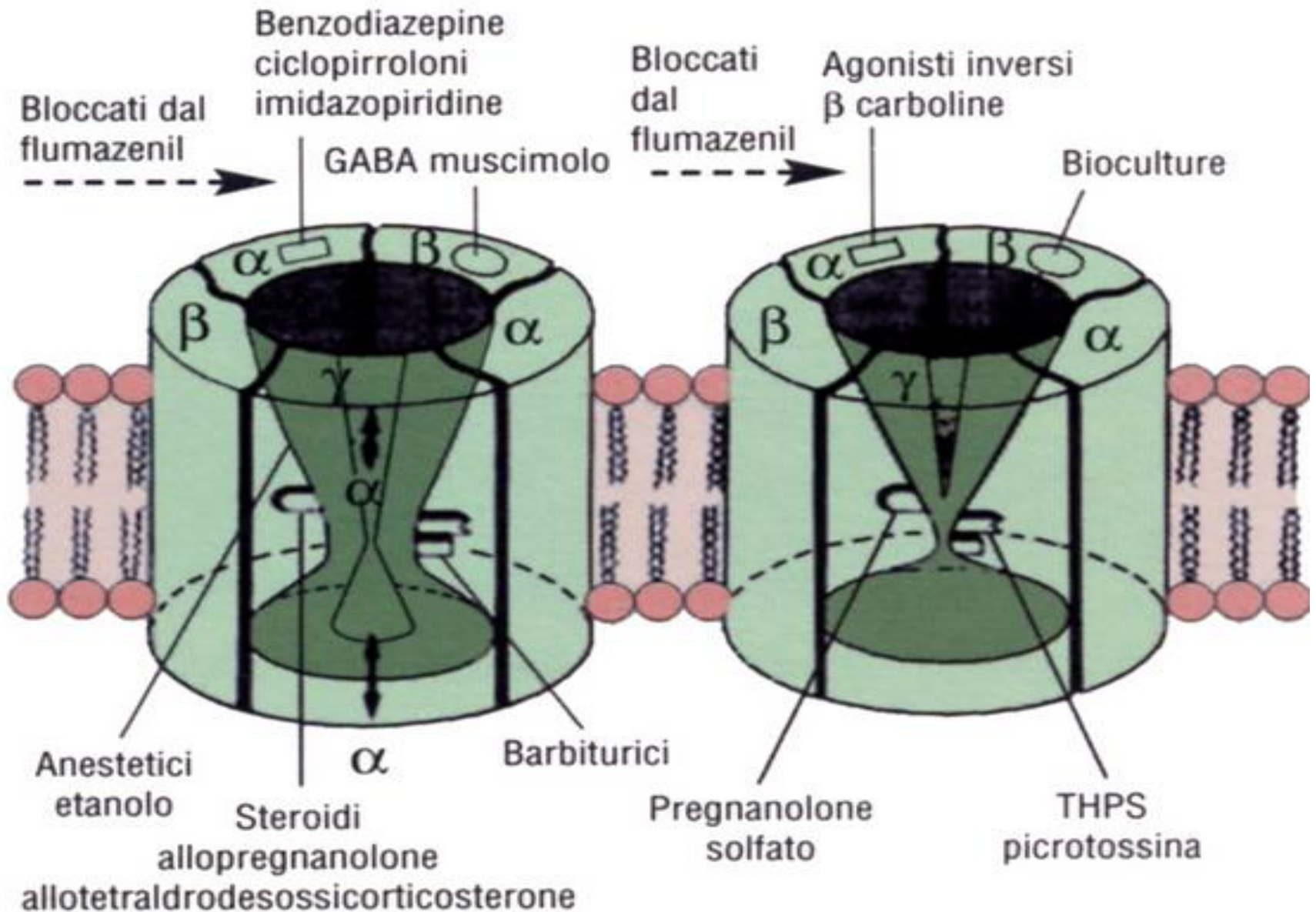
Omologia: 70% (all'interno della stessa classe); 30% (tra classi diverse)

Recettore GABA_A : Siti di Legame

- 1) Sito del **GABA**
- 2) Sito delle **Benzodiazepine**
- 3) Sito della **Picrotossina**
- 4) Sito dei **Barbiturici**
- 5) Sito degli **Steroidi neuroattivi**
- 6) Siti per gli **Anestetici inalatori**
- 7) Sito della **Etanolo**
- 8) Sito della **Cationi divalenti**

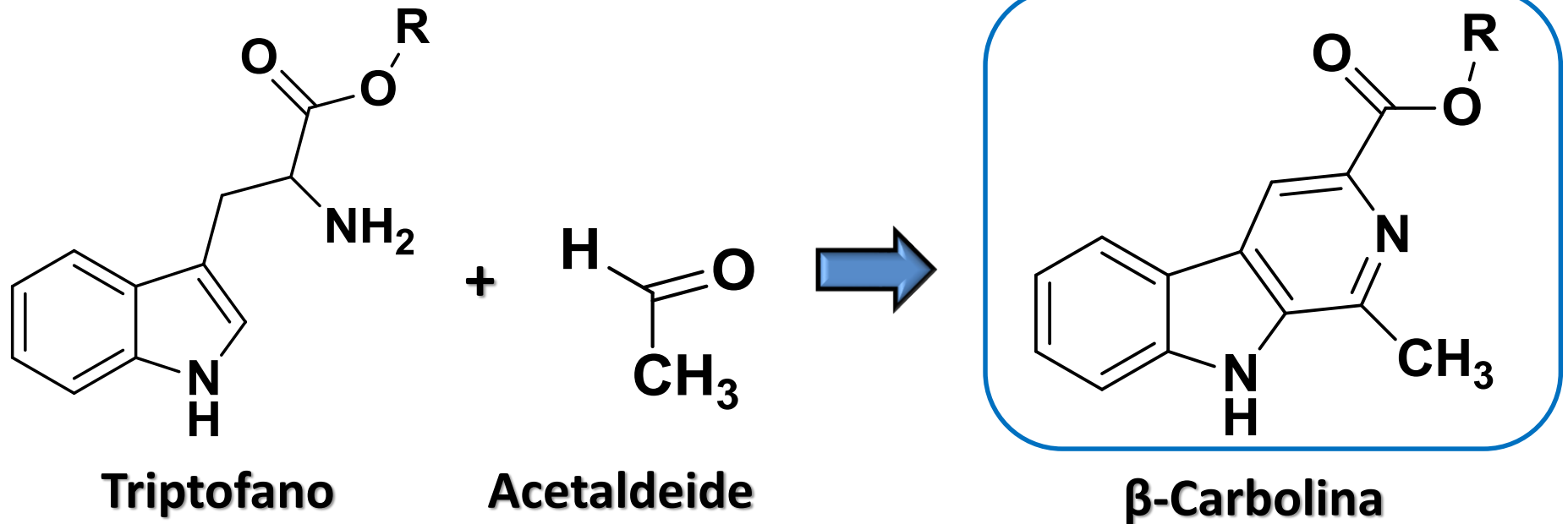


Recettore GABA_A: siti allosterici



Recettore GABA_A

Modulatori Allosterici Endogeni



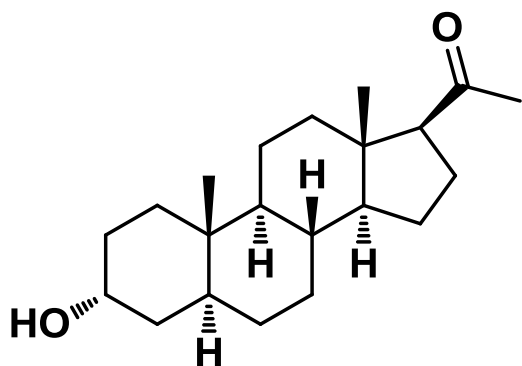
Modulatori allosterici **negativi**:

effetti ansiogeni e proconvulsivanti

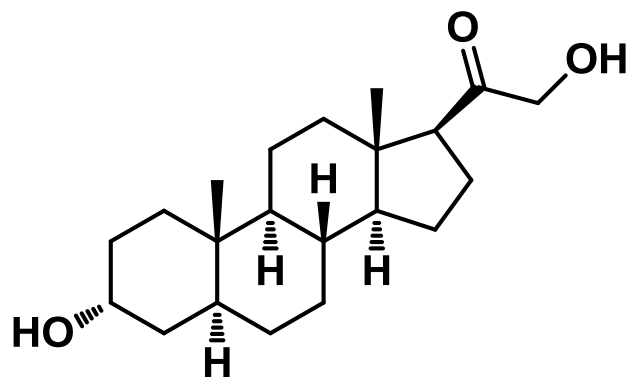
Recettore GABA_A

Modulatori Allosterici Endogeni

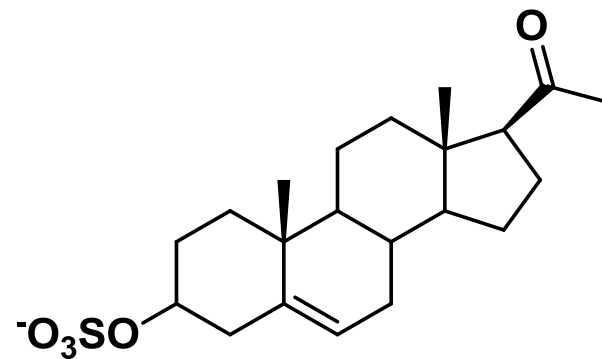
Neurosteroidi



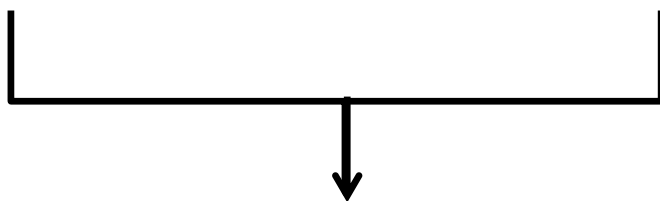
Allopregnenolone
(3 α -OH-DHP)



Tetrahydrocorticosterone
(TH-DOC)



Pregnenolone Solfato



Positivi



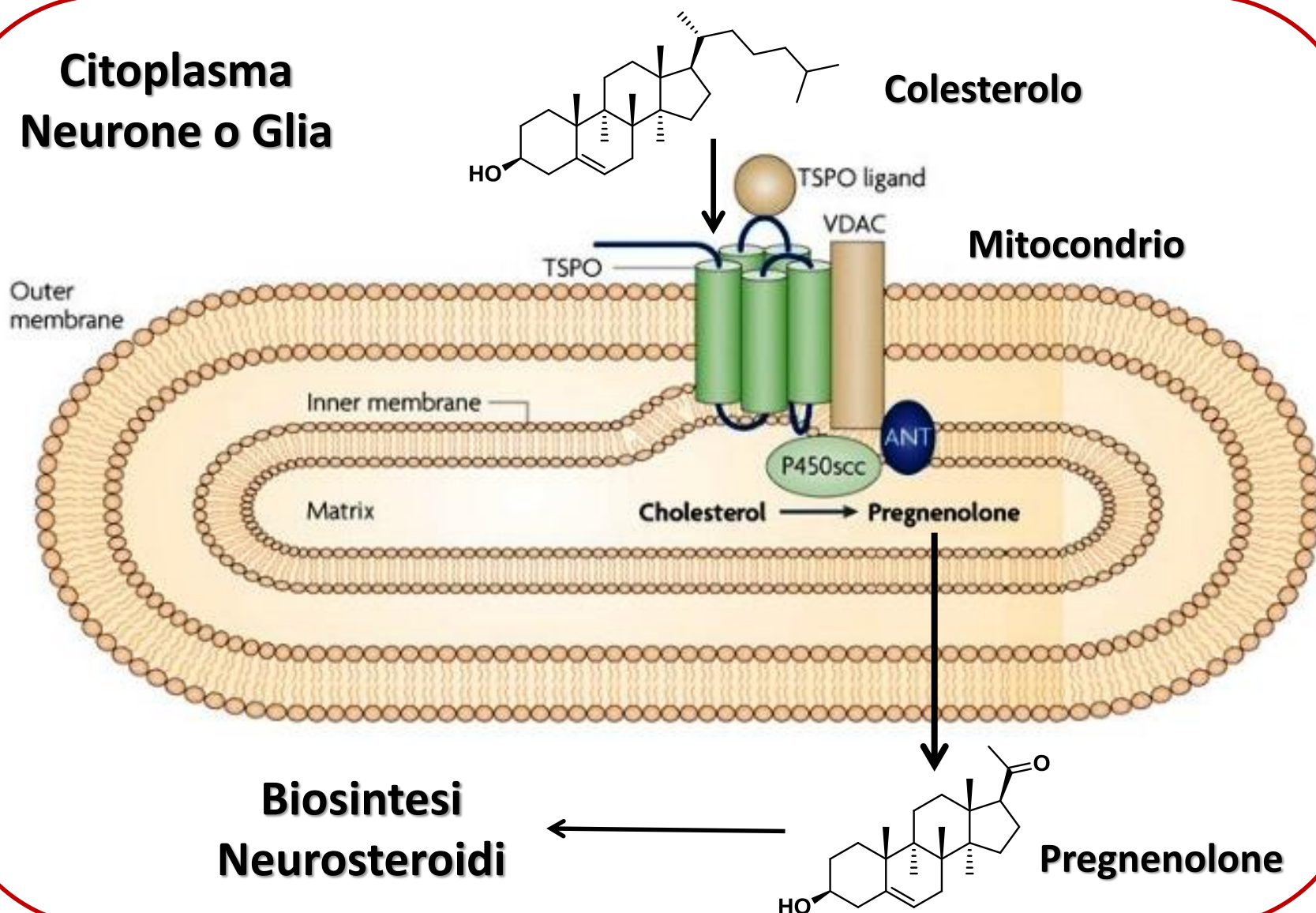
Negativo

Recettore periferico Bz (PBR)

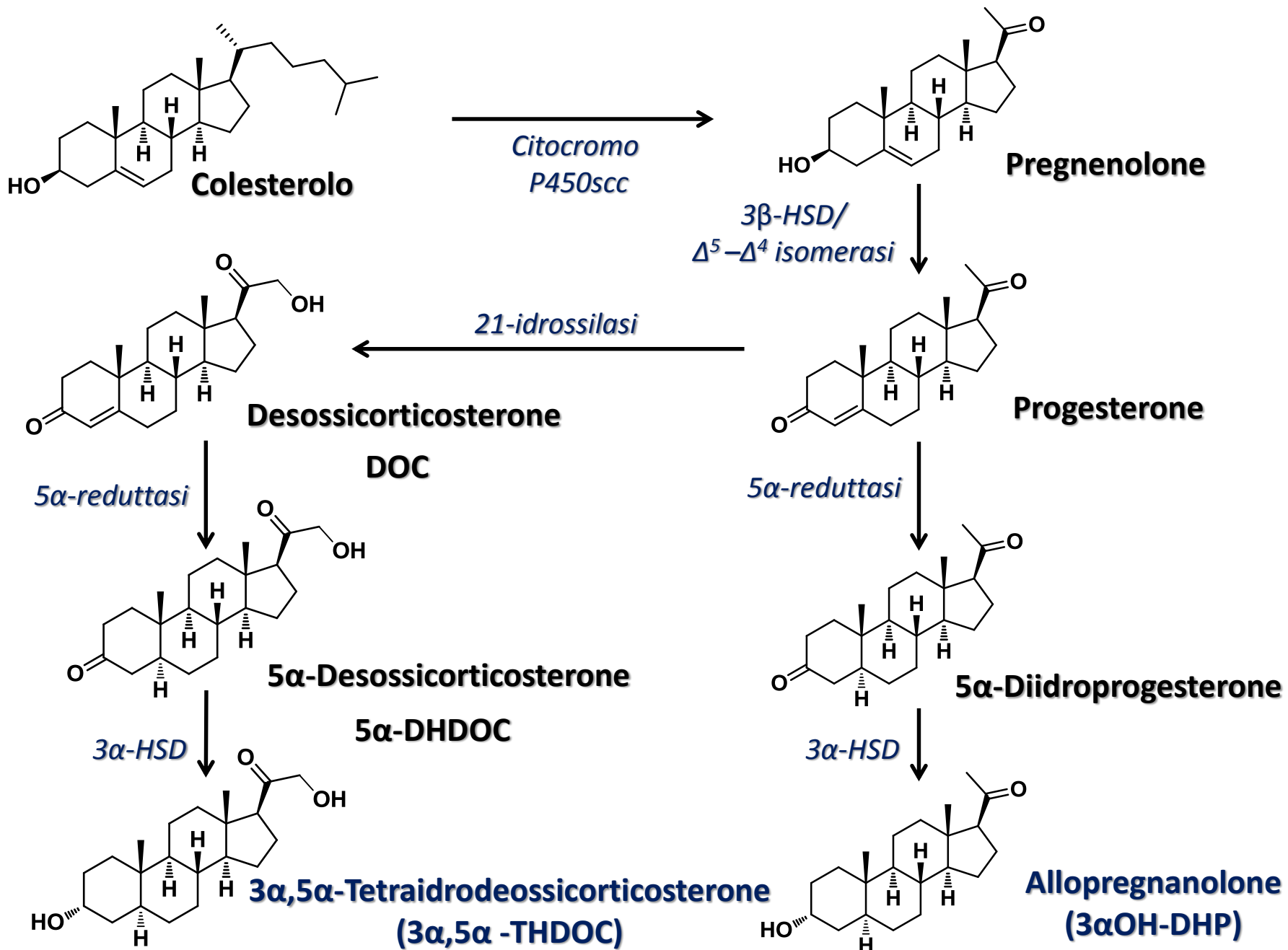
Citoplasma
Neurone o Glia

Colesterolo

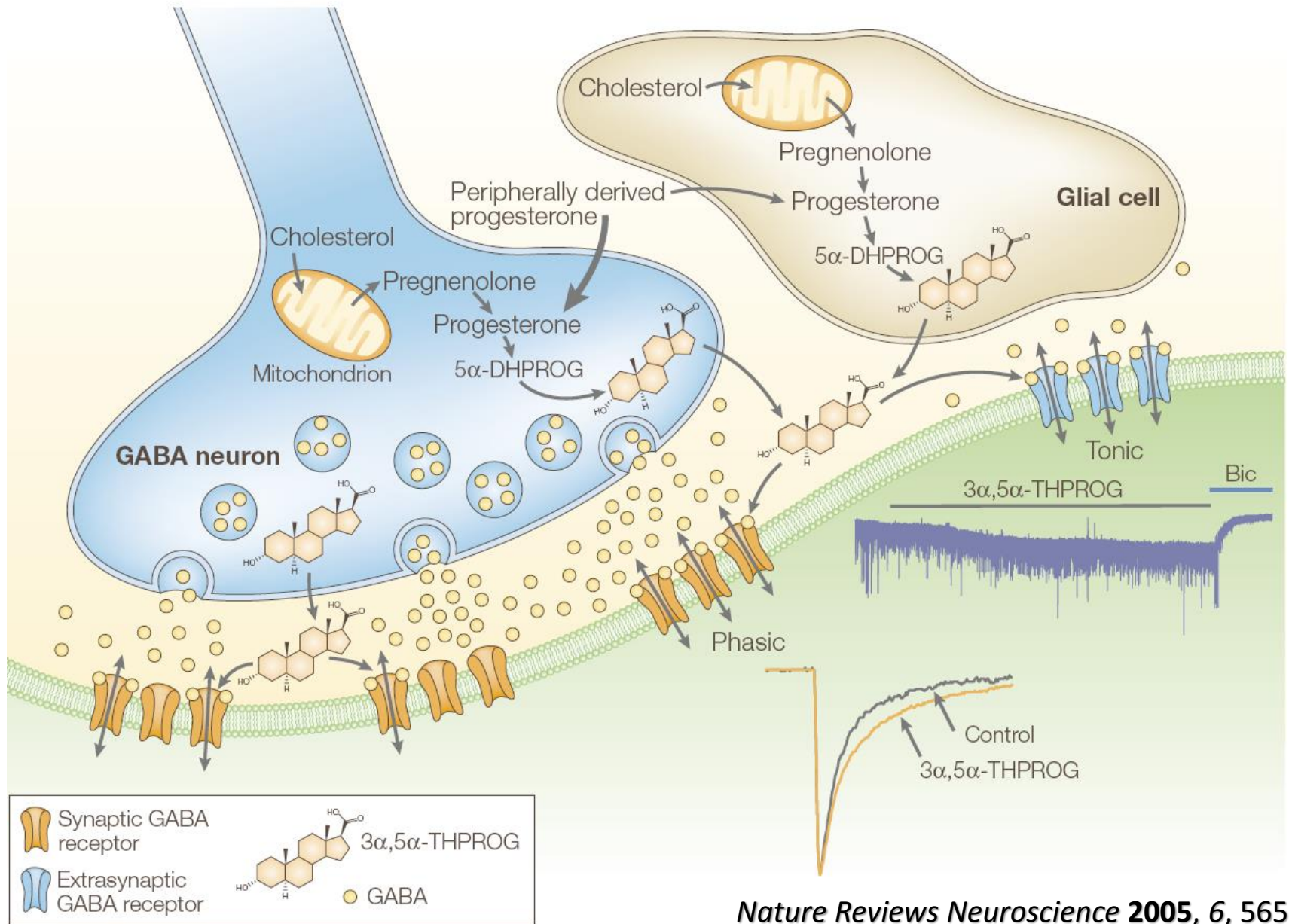
Mitocondrio



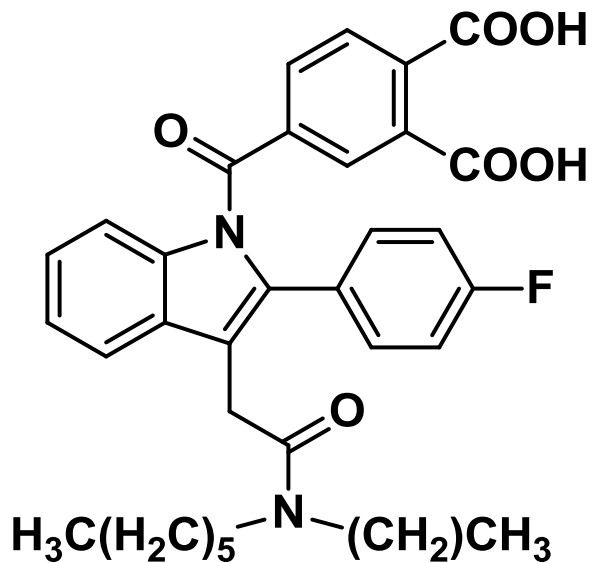
Biosintesi Neurosteroidi



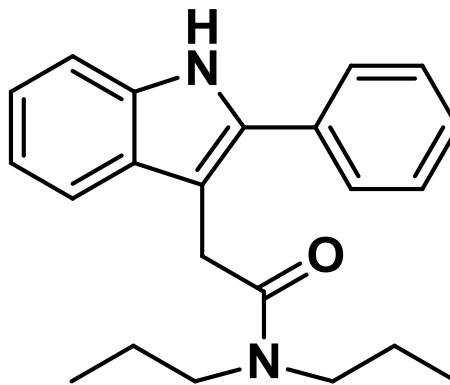
Inibizione Neuronale degli Steroidi Neuroattivi



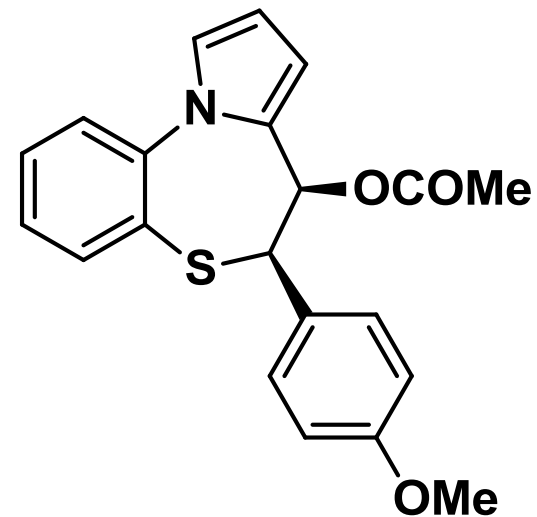
Agenti Steroidogenici



FGIN-1-44



EP 546164



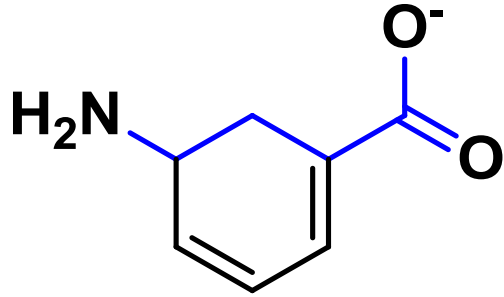
Stimolano nel SNC la produzione di neurosteroidi, in seguito al legame del recettore mitocondriale delle Benzodiazepine (MBR)



Potenziali farmaci per il trattamento di disordini neurologici e psichiatrici

Recettore GABA_A

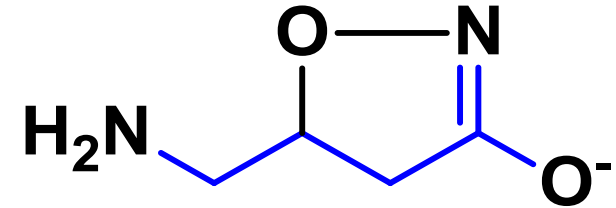
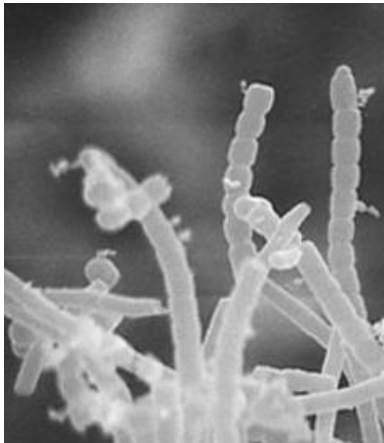
Agonisti diretti di origine naturale



Gabaculina

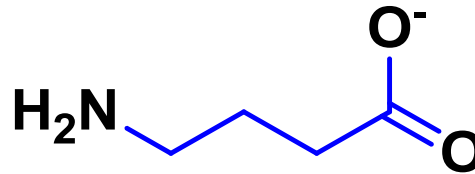
Neurotossina isolata dal batterio

Streptomyces toyacaensis



Muscimolo

Sostanza isolata dal fungo
Amanita muscaria

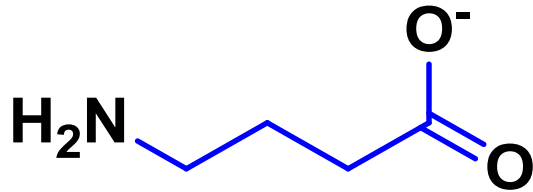


GABA

Neutotrasmettitore
endogeno

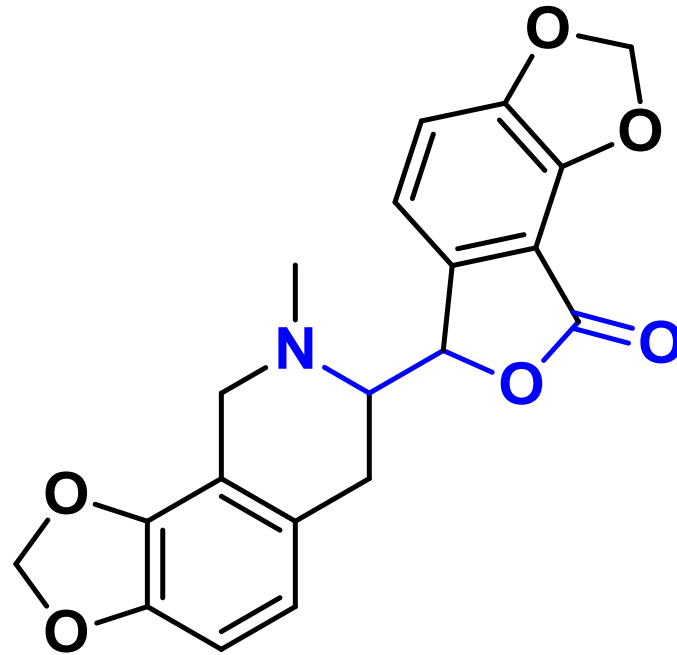
Recettore GABA_A

Antagonisti diretti di origine naturale



GABA

Neutrotrasmettitore
endogeno



Bicucullina

Isolata da un estratto di
Dicentra cucullaria



Farmaci Sedativi-Ipnotico

Effetto Sedativo



- Riduzione di ansietà ed eccitazione
- Blanda azione depressiva

Effetto Ipnotico



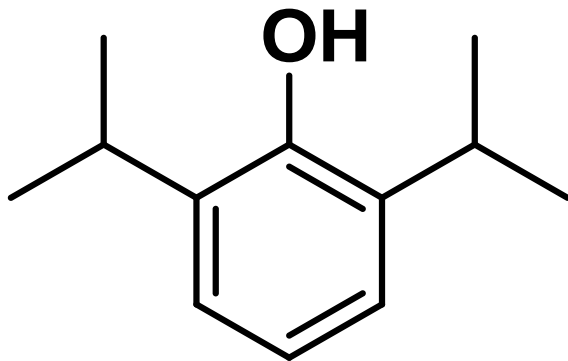
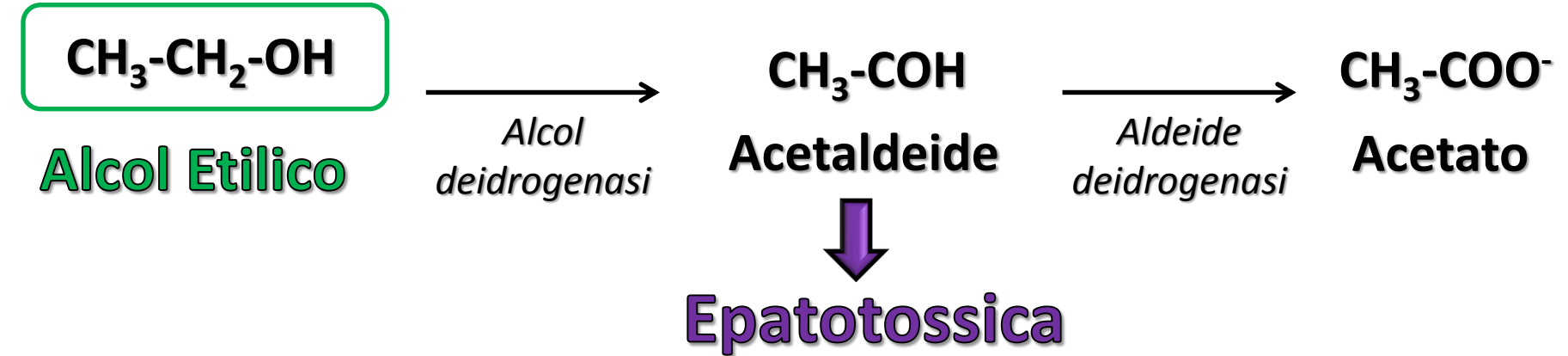
- Induzione e/o mantenimento del sonno
- Dipendente della dose impiegata

Farmaci Sedativo-Ipnotici

- **Alcoli-Fenoli**
- **Aldeidi**
- **Antistaminici**
- **Carbammati**
- **Barbiturici**
- **Piperidindioni**
- **Chinazolinoni**
- **Benzodiazepine**
- **Derivati “non-Benzodiazepinici”**
- **Agonisti dei Recettori della Melatonina**
- **Azapironi**

Farmaci Sedativo-Ipnotici: Alcoli e Fenoli

Primo Ipnotico Utilizzato

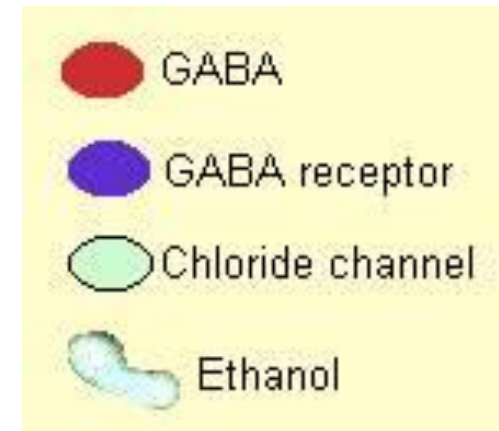
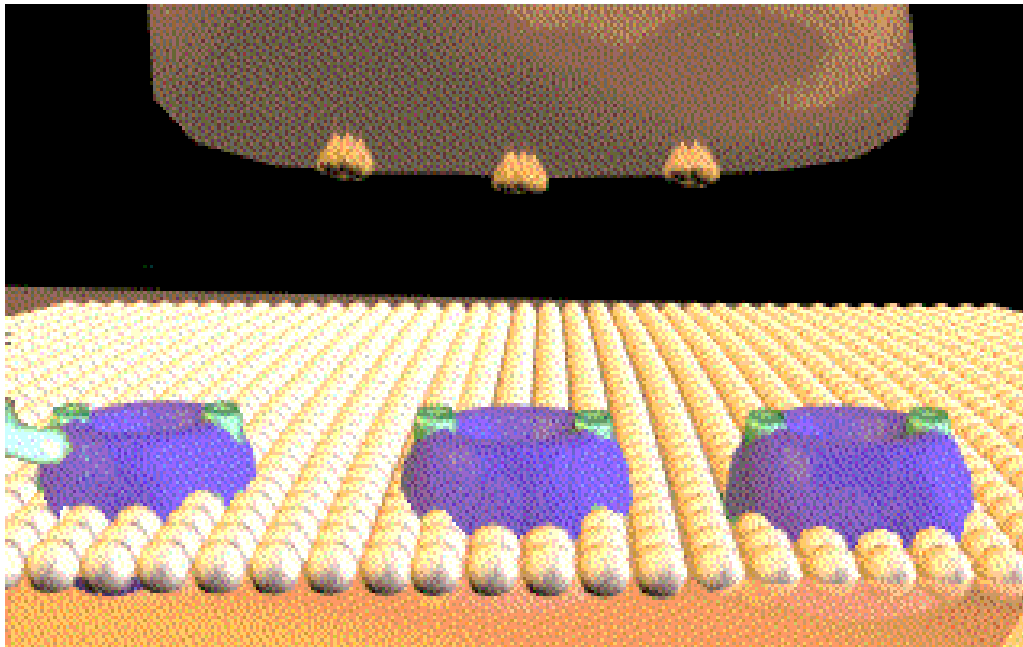


Propofol

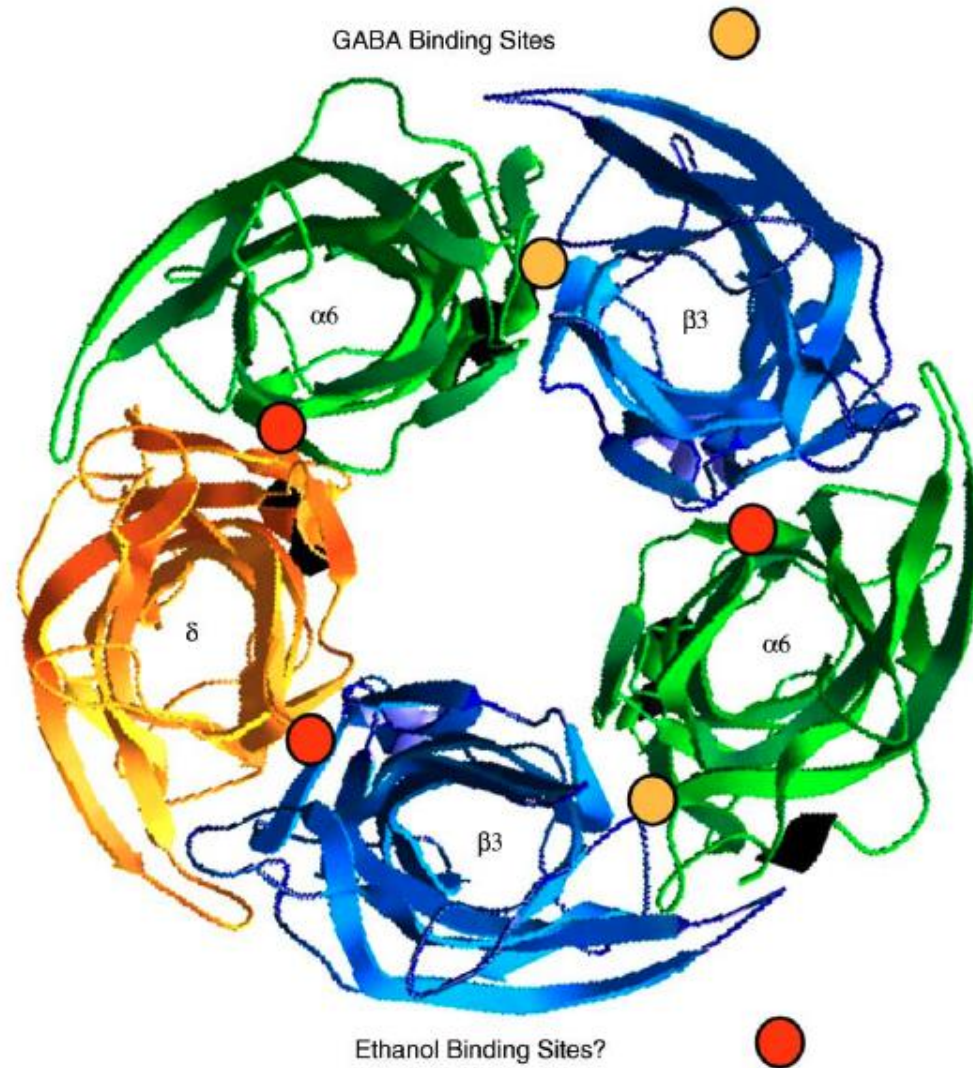
**Usato come principale agente
di induzione dell'anestesia**

Etanolo ed i recettori GABAergici

- L'etanolo legandosi ad un sito di legame sul recettore GABA_A potenzia il legame del neurotrasmettitore aumentandone l'effetto inibitorio
- Studi recenti dimostrano che anche i recettori GABA_B sono coinvolti negli effetti comportamentali dell'etanolo

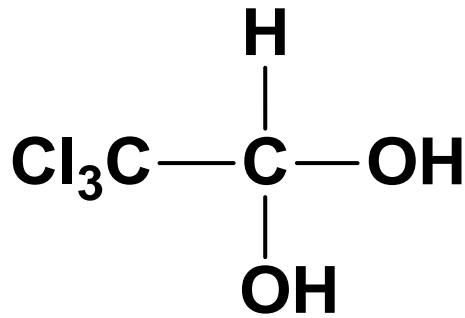


Etanolo ed i recettori GABAergici



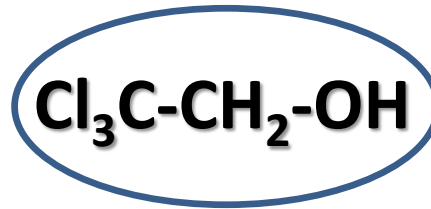
. 3D model of heteromeric $\alpha 6\beta 3\delta$ GABAAR showing potential ethanol sites corresponding to GABA sites or homologous regions on other subunits.

Farmaci Sedativo-Ipnotici: Aldeidi



Cloralio Idrato
(profarmaco)

in vivo →

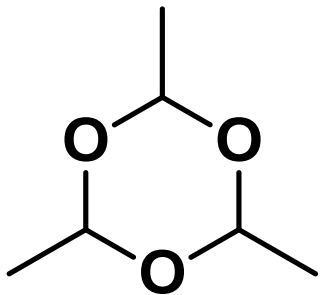


Tricloroetanolo

in vitro →

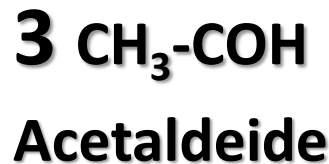


Farmaco Attivo

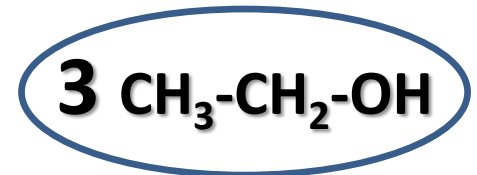


Paraldeide
(profarmaco)

in vivo →



→

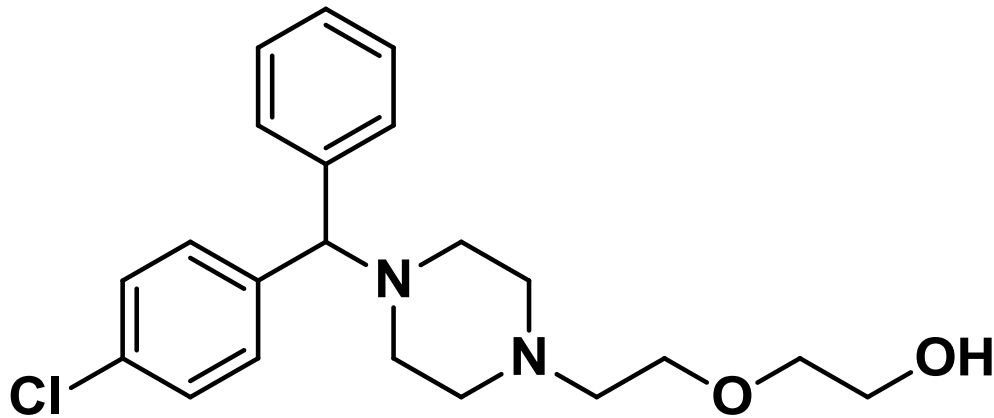


Alcol Etilico

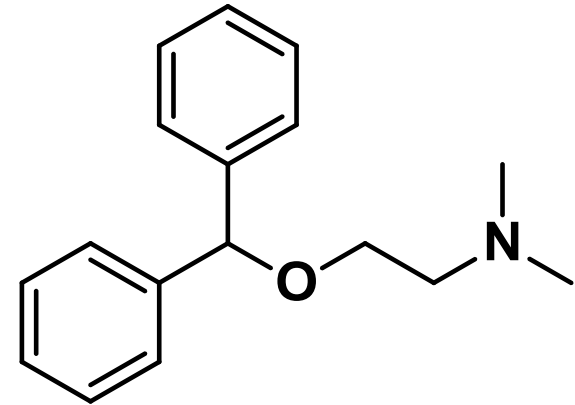


Farmaco Attivo

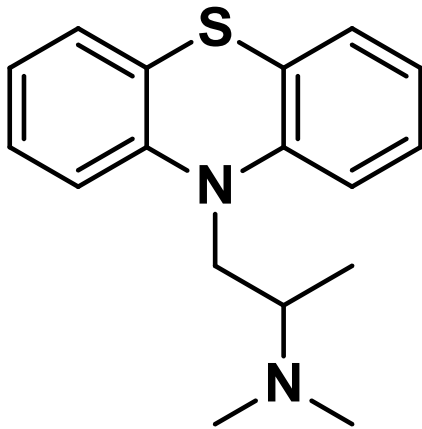
Farmaci Sedativo-Ipnotici: Antistaminici



Idroxyzina



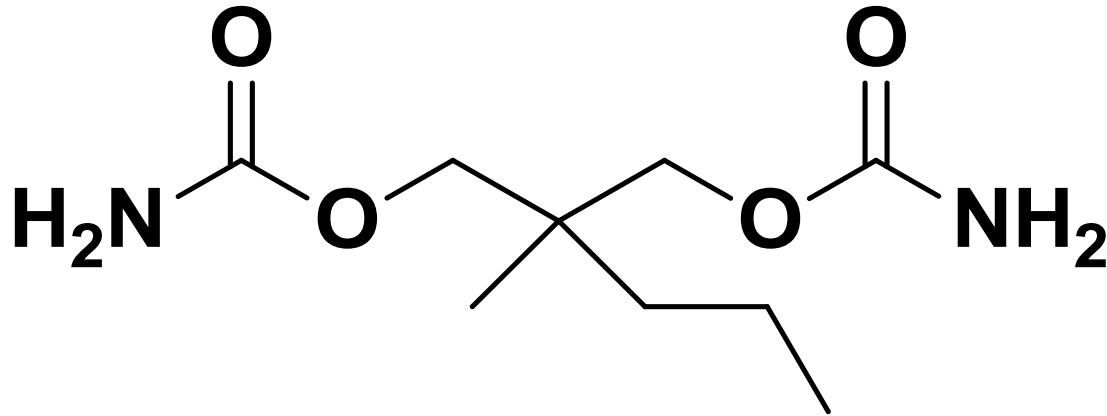
Difenidramina



Prometazina

Gli antistaminici di prima generazione hanno una spiccata attività deprimente sul SNC

Farmaci Sedativo-Ipnotici: Carbammati



Meprobamato

Era il più diffuso fra i tranquillanti minori,
prima di essere rimpiazzato
dalle benzodiazepine

Farmaci Sedativo-Ipnotici: Barbiturici

Depressori aspecifici dell' asse cerebrospinale

- Inibitori depolarizzanti
- Innalzano la soglia di eccitabilità e prolungano il periodo refrattario del neurone postsinaptico

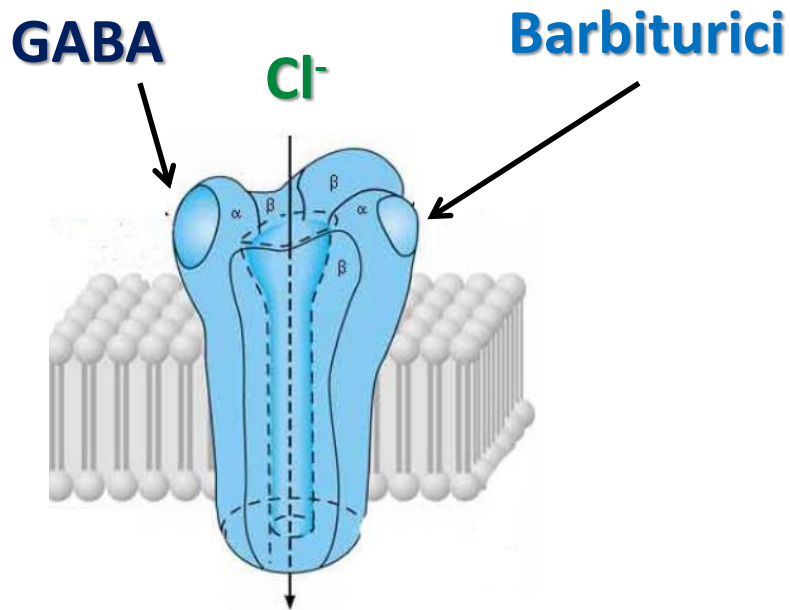
Usi Terapeutici

- Stati d'ansia (obsoleto)
- Sonniferi (obsoleto)
- Trattamento di alcune forme di epilessia
- Anestesia generale (induzione e mantenimento)



Barbiturici: Meccanismo d'azione

Si legano ad un **sito allosterico** sulla subunità α del recettore GABA_A



- Potenziano, prolungano e/o mimano l'azione del GABA
- **Aumento tempo di apertura del canale del Cl⁻**
- Ad alte concentrazioni attivano il canale anche in assenza di GABA

Iperpolarizzazione

N.B. *La capacità dei barbiturici di attivare il canale indipendentemente dalla presenza del GABA è responsabile della loro forte tossicità!!*

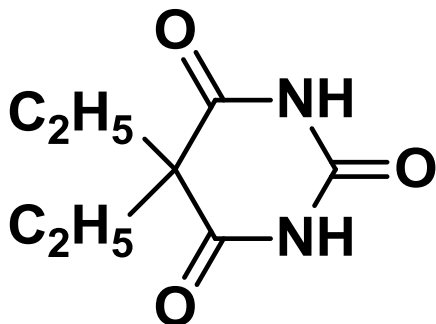
Acido Barbiturico: derivati

Scoperta attività ipnotica dei barbiturici 5,5-disostituiti da parte di **E.Fisher & Mehring**

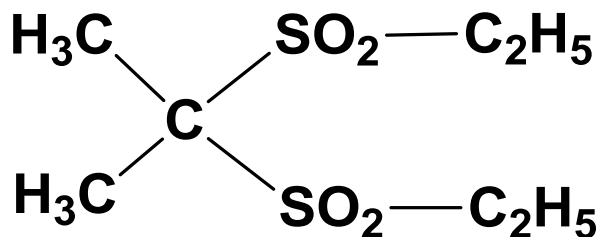


Costituisce uno dei primi esempi di *drug-design*

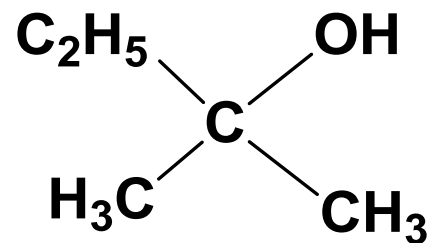
Si riteneva che il farmacoforo responsabile dell'attività ipnotica fosse un atomo di C tetra-sostituito, analogo a quello presente nel **sulfonale** e nell'**amilene idrato**, due ipnotici noti da lungo tempo.



Barbitale

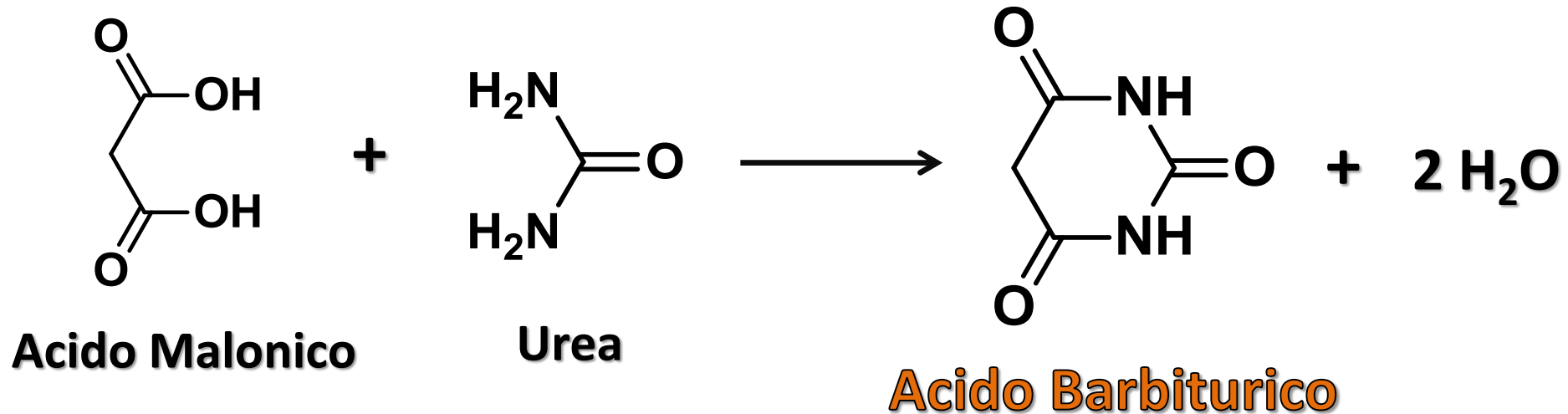


Sulfonale



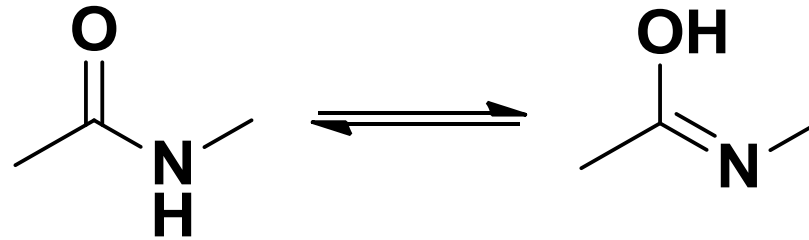
Amilene

Farmaci Sedativo-Ipnotici: Barbiturici



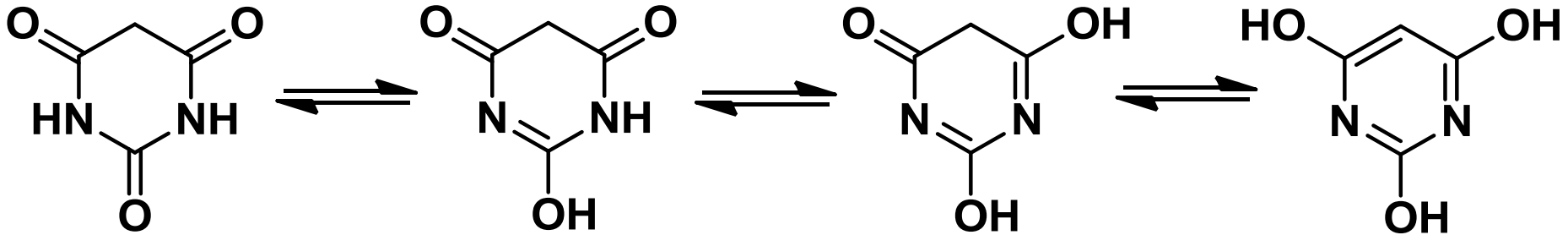
- Sintetizzato nel 1863 da Adolf von Bayer
- Composto privo di attività deprimente centrale a causa della sua elevata acidità, logP = -2
- Sintesi di derivati per sostituzione di uno o entrambi gli idrogeni metilenici, e di uno o entrambi quelli ammidici

Barbiturici: Tautomeria



Lattame

Lattime



Acido
Barbiturico

Monolattime

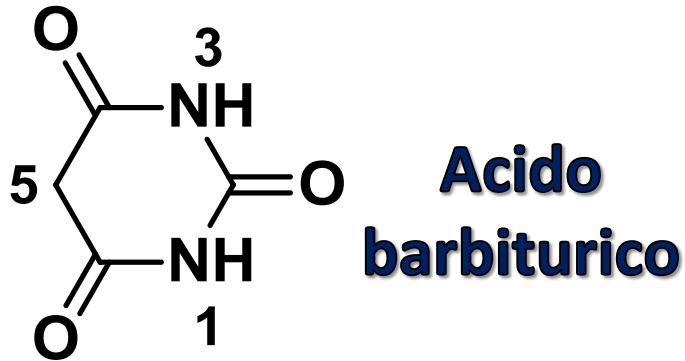
Dilattime

Trilattime

La tautomeria è fondamentale per l'attività

Funzione ossidrilica → ritenuta responsabile di interazioni chiavi con la controparte recettoriale

Acido Barbiturico: derivati



POSTULATO DI SANDBERG (1951)

Per essere un buon ipnotico-sedativo un barbiturico deve:

1. Essere un acido debole
2. Avere un log P entro un certo intervallo

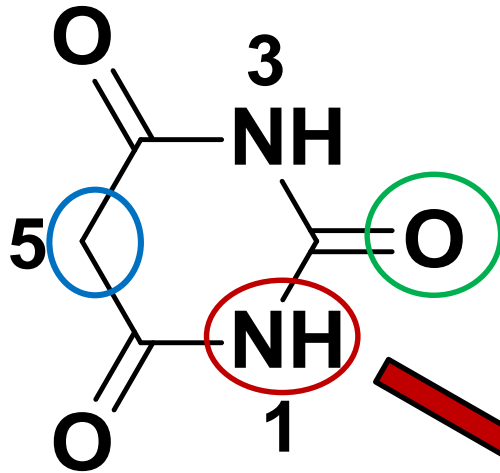
- **Derivati 5,5-disostituiti**
- **Derivati 5,5-disostituiti Tiobarbiturici**
- **Derivati 1,5,5-trisostituiti**

Composti Attivi

- **Derivati 1-monosostituiti**
- **Derivati 5-monosostituiti**
- **Derivati 1,3-disostituiti**
- **Derivati 1,5-disostituiti**
- **Derivati 1,3,5,5-tetrasostituiti**

Composti Inattivi

Barbiturici: Relazioni struttura-attività



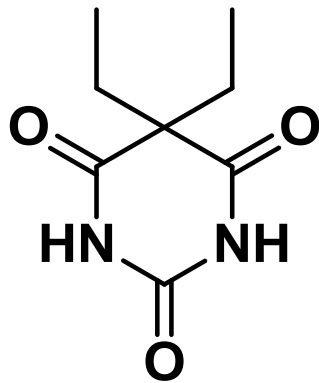
- Sostituzione di O con S:
↑velocità induzione ↓durata
- Ulteriore sostituzione di O carbonilico con S annulla attività.

- Sostituzione H con $-\text{CH}_3$:
↑potenza ma ↓durata;
- Dialchilazione in 1 e 3: disattivazione

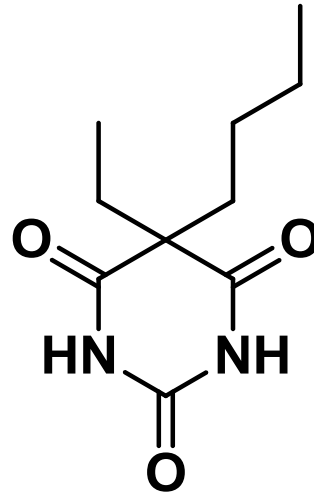
- Necessaria **doppia sostituzione**
- Aumentando la **lunghezza dei sostituenti** si ha:
↑durata, ↓velocità induzione
- Numero atomi di C deve essere compreso tra 5 e 10
- Solo uno dei due sostituenti può essere ciclico o aromatico
- Sostituenti aliciclici più potenti degli alifatici
- Sostituenti con ramificazioni, insaturazioni e/o alogeni:
↑attività e velocità di induzione,
↓durata e tossicità
- Sostituzione di un H con un gruppo polare → disattivazione

Barbiturici a lunga durata d'azione

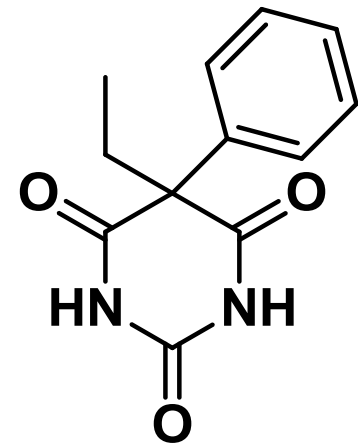
Metabolismo lento e lenta escrezione renale



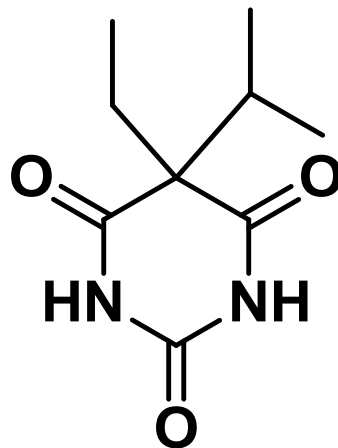
Veronal



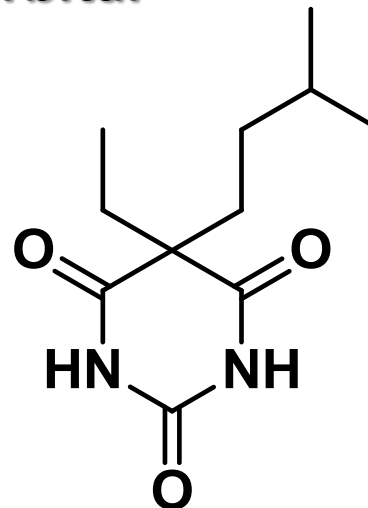
Butobarbital



Fenobarbital



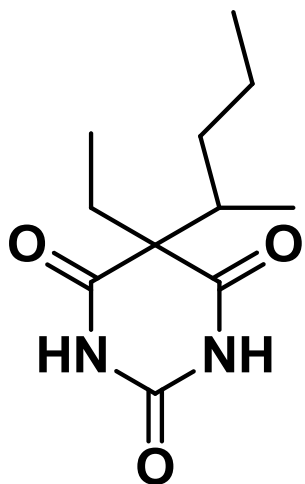
Probarbital



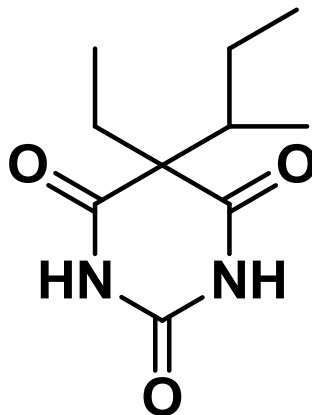
Amobarbital

Barbiturici a media durata d'azione

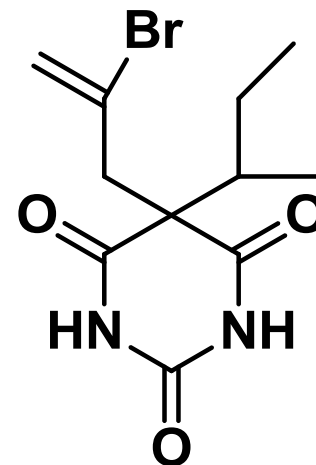
Metabolismo rapido



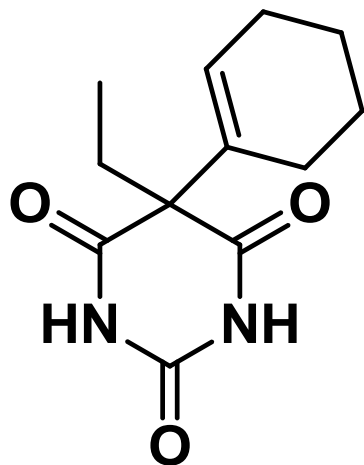
Pentobarbital



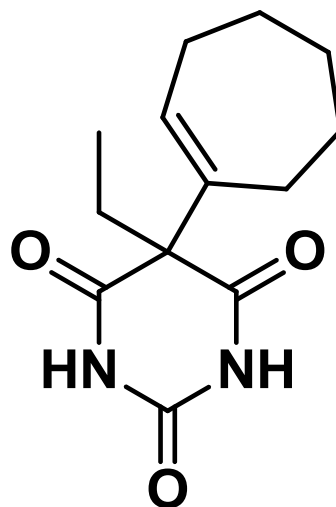
Secbutabarbital



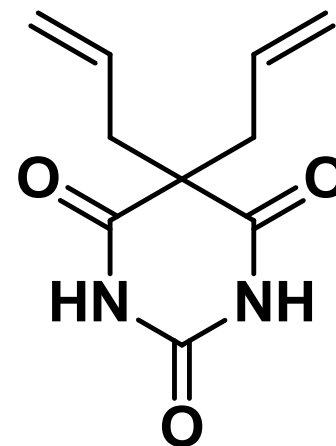
Butallilonal



Ciclobarbital



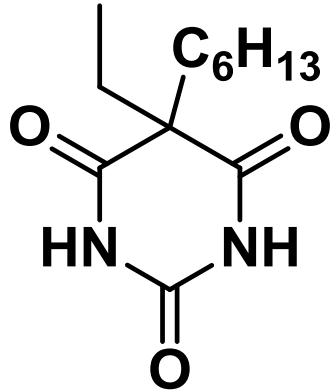
Eptabarbital



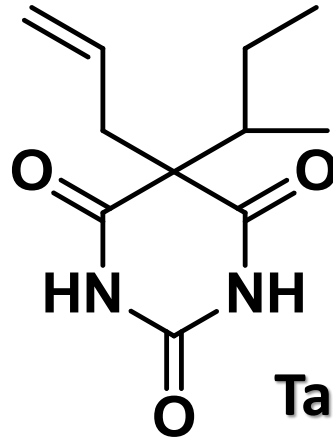
Allobarbital

Barbiturici a breve durata d'azione

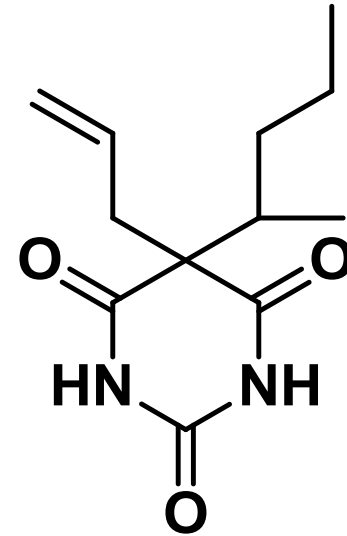
Ridistribuzione dal SNC ad altri tessuti



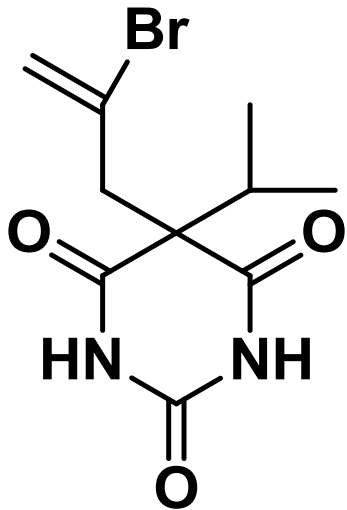
Esetal



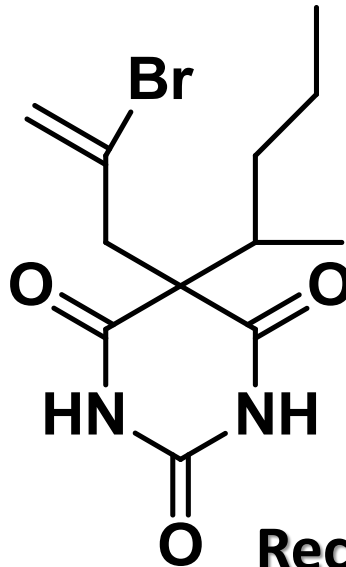
Talbutal



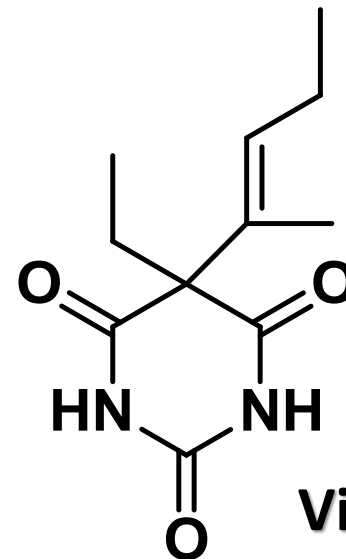
Secobarbital



Propallional

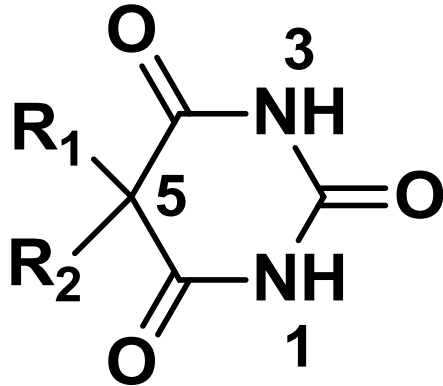


Rectidon



Vinbarbital

Barbiturici: Metabolismo



Avviene principalmente
nel Fegato ad opera del
CYP450

1. **Ossidazione** sostituenti in **posizione 5**, con formazione di alcoli, fenoli, chetoni, acidi carbossilici
2. **Apertura idrolitica dell'anello**
3. Desulfurazione Tiobarbiturici
4. N-delachilazione per barbiturici N-sostituiti

Enzimi microsomiali
epatici soggetti a
induzione enzimatica



Assuefazione al
Farmaco

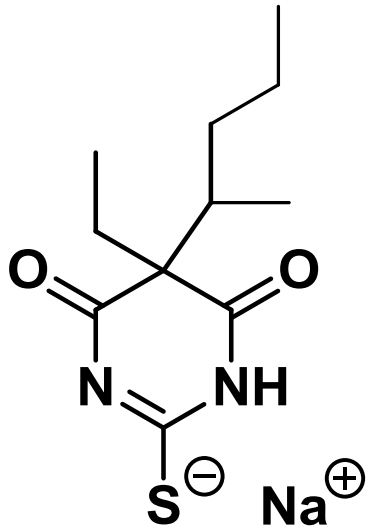
Barbiturici

Vantaggi

- Rapida insorgenza d'azione



Utilizzo in anestesia generale

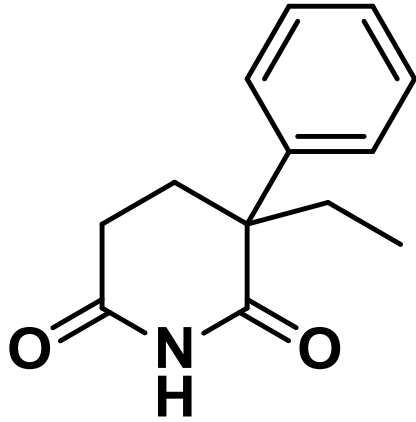


Tiopentale sodico

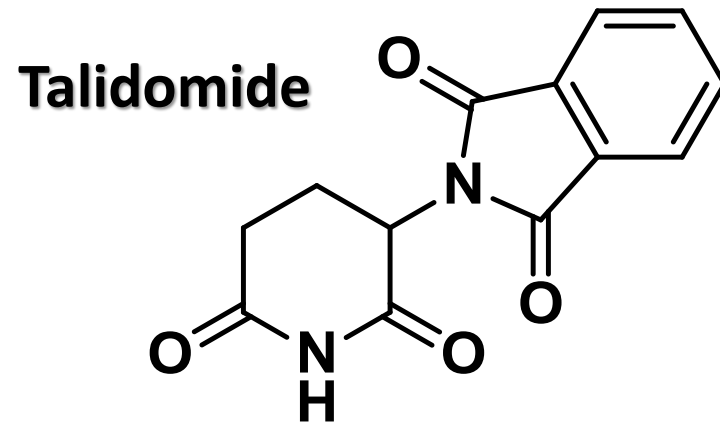
Svantaggi

- Scarsa selettività d'azione
- Basso Indice Terapeutico
- **Depressione Bulbare** in caso di overdose (blocco respiratorio!)
- Tolleranza
- Induzione degli enzimi epatici
- Dipendenza fisica con sindrome di astinenza
- Accumulo nei tessuti adiposi

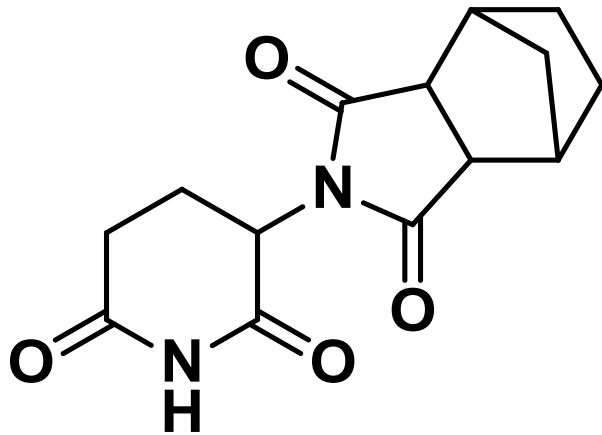
Farmaci Sedativo-Ipnotici: Piperidindionici



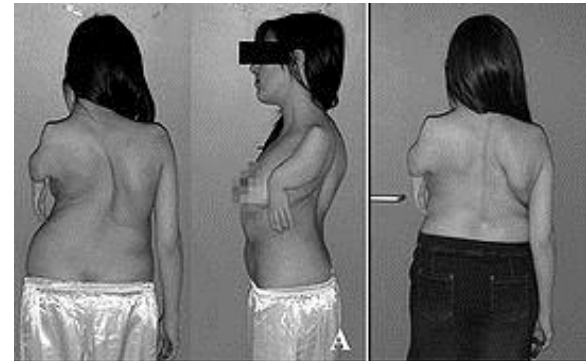
Glutetimide



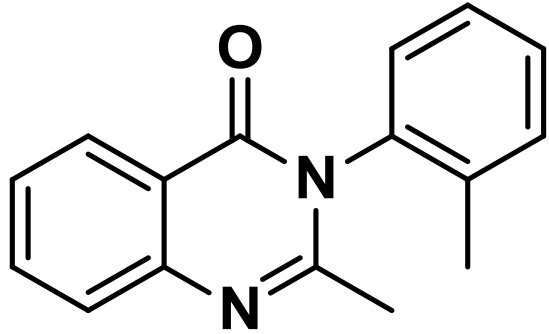
Ritirata dal commercio nel '61
perché **teratogena** (causa focomelia)



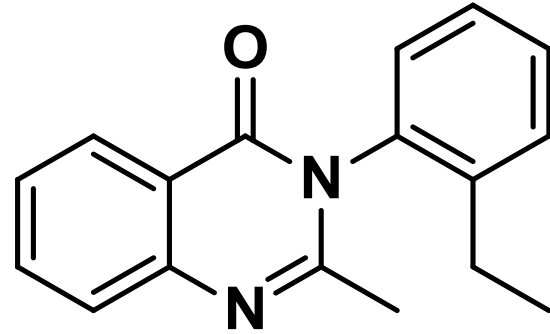
Taglutimide



Farmaci Sedativo-Ipnotici: Chinazolinoni



Metaqualone



Etaqualone

Ipnoinducenti Sedativi Diurni

Utilizzati soprattutto negli anni '60/'70 per il trattamento dell'insonnia, come sedativi e miorilassanti.

Benzodiazepine

Introdotte negli anni '60



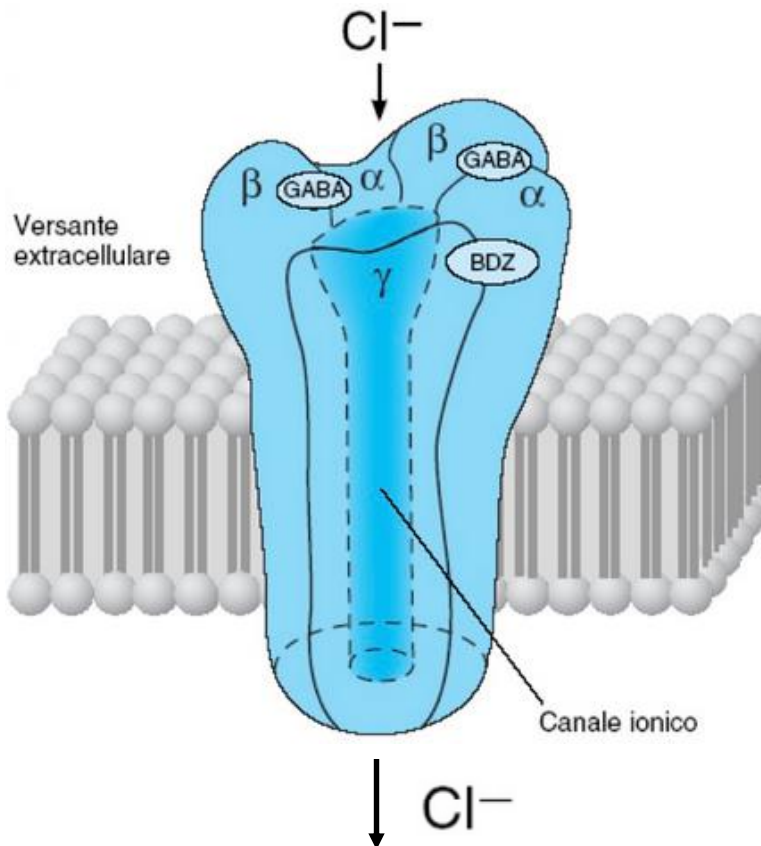
Hanno sostituito i barbiturici nel trattamento dell'ansia e dell'insonnia

Usi Terapeutici

- Disturbi d'ansia, agorafobia e altri disturbi emotivi
- Insonnia
- Epilessia e altre forme convulsive
- Impiegati come miorilassanti centrali in preanestesia o come inducenti in anesthesiologia

Benzodiazepine: Meccanismo d'Azione

Si legano in un **sito allosterico** del recettore GABA_A posto all'interfaccia tra la subunità **α** e **γ** (**specificità d'azione**)



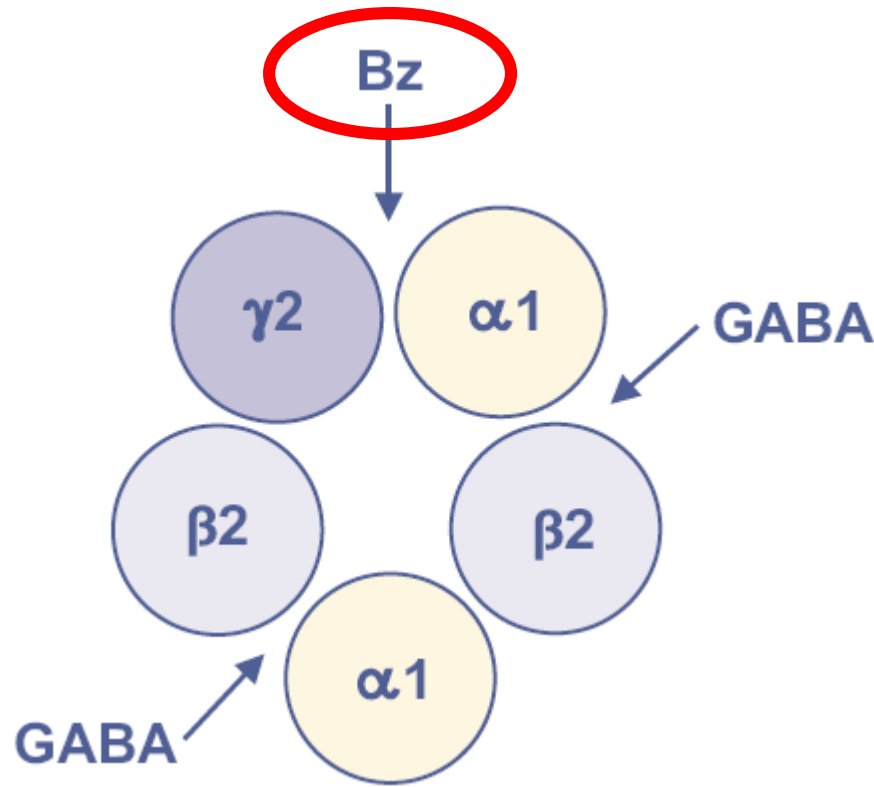
Aumento affinità del recettore per il GABA



Aumento frequenza di apertura del canale del Cl⁻

Iperpolarizzazione

Recettore GABA_A: Siti di legame



Siti del GABA: interfaccia tra le subunità α e β

Sito di legame delle BDZ: interfaccia tra le subunità α e γ

Recettore GABA_A: Sito di legame BZD

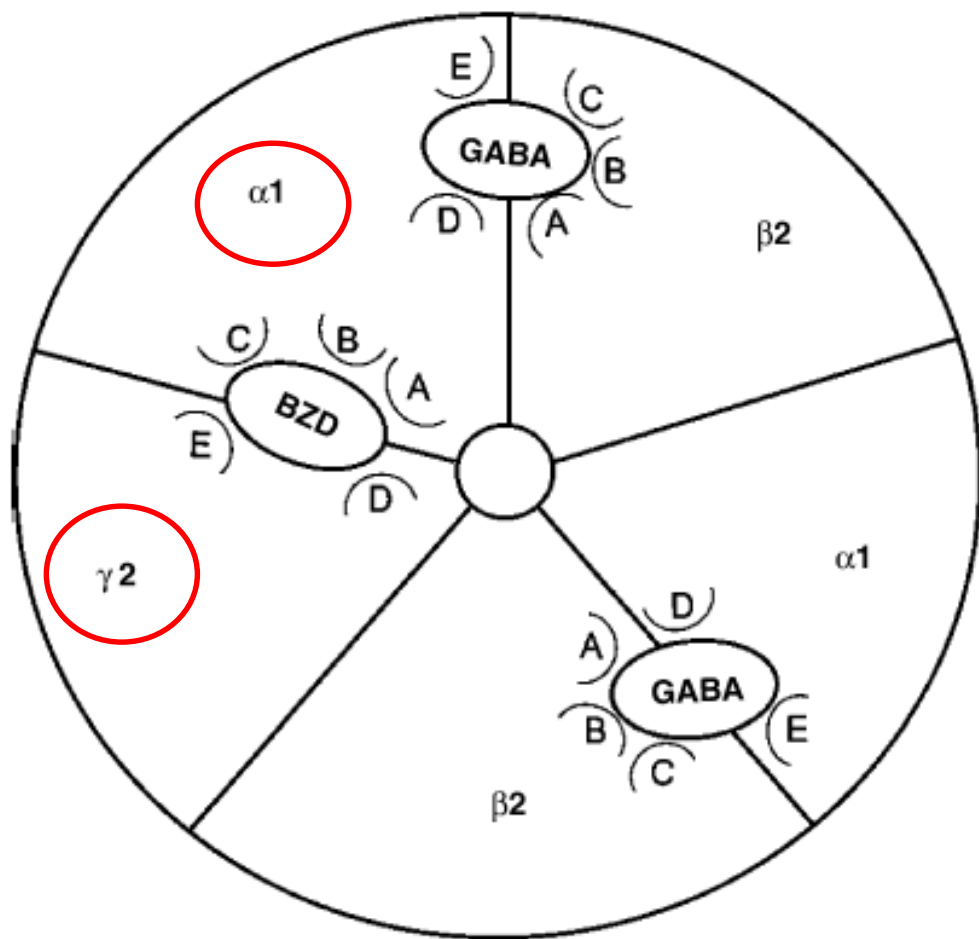


Fig. 3. GABA_A 'Donut' model of heteropentameric protein with central pore and multiple-loop ligand-binding sites at subunit interfaces. GABA and BZ sites are indicated at β - α and α - γ subunit interfaces, respectively. Protein interaction loops A-E are indicated for each ligand site. Modified from [4]. The subunit arrangement has been suggested by [27,72].

Recettore GABA_A: Benzodiazepine

- Le diverse subunità mediano risposte farmacologiche distinte:
 - Subunità α_1 : effetti sedativi ed anticonvulsivanti delle BDZ
 - Subunità α_2 : effetti ansiolitici delle BDZ
 - Subunità α_5 : effetti collaterali (deficit cognitivi) delle BDZ
- Le benzodiazepine non vengono riconosciute dai recettori GABA_A che presentano le subunità α_4 e/o α_6
- Nelle subunità α_4 e α_6 un residuo di **arginina** sostituisce l'**istidina 101** presente in α_1 , α_2 , α_3 e α_5

Compound	$\alpha_1\beta\gamma_2$	$\alpha_2\beta\gamma_2$	$\alpha_3\beta\gamma_2$	$\alpha_4\beta\gamma_2$	$\alpha_5\beta\gamma_2$	$\alpha_6\beta\gamma_2$
Diazepam	16.1	16.9	17.0	> 10,000	14.9	> 10,000
Clonazepam	1.3	1.7	2.0	–	–	> 10,000
Triazolam	1.8	1.2	3.0	–	1.2	–
Bretazenil	1.2	1.2	1.3	–	2.4	–
Ro15-1788 (Flumazenil)	1.0	1.1	1.5	107	0.4	90

Benzodiazepine vs. Barbiturici

Alto Indice Terapeutico

Specificità d'azione:
elica TM γ canale del Cl^-

Azione GABA dipendente

Sonno Fisiologico

Minore tachifilassi

Minor effetti collaterali

Basso Indice Terapeutico

Non specificità d'azione: si legano a tutti i canali del Cl^-

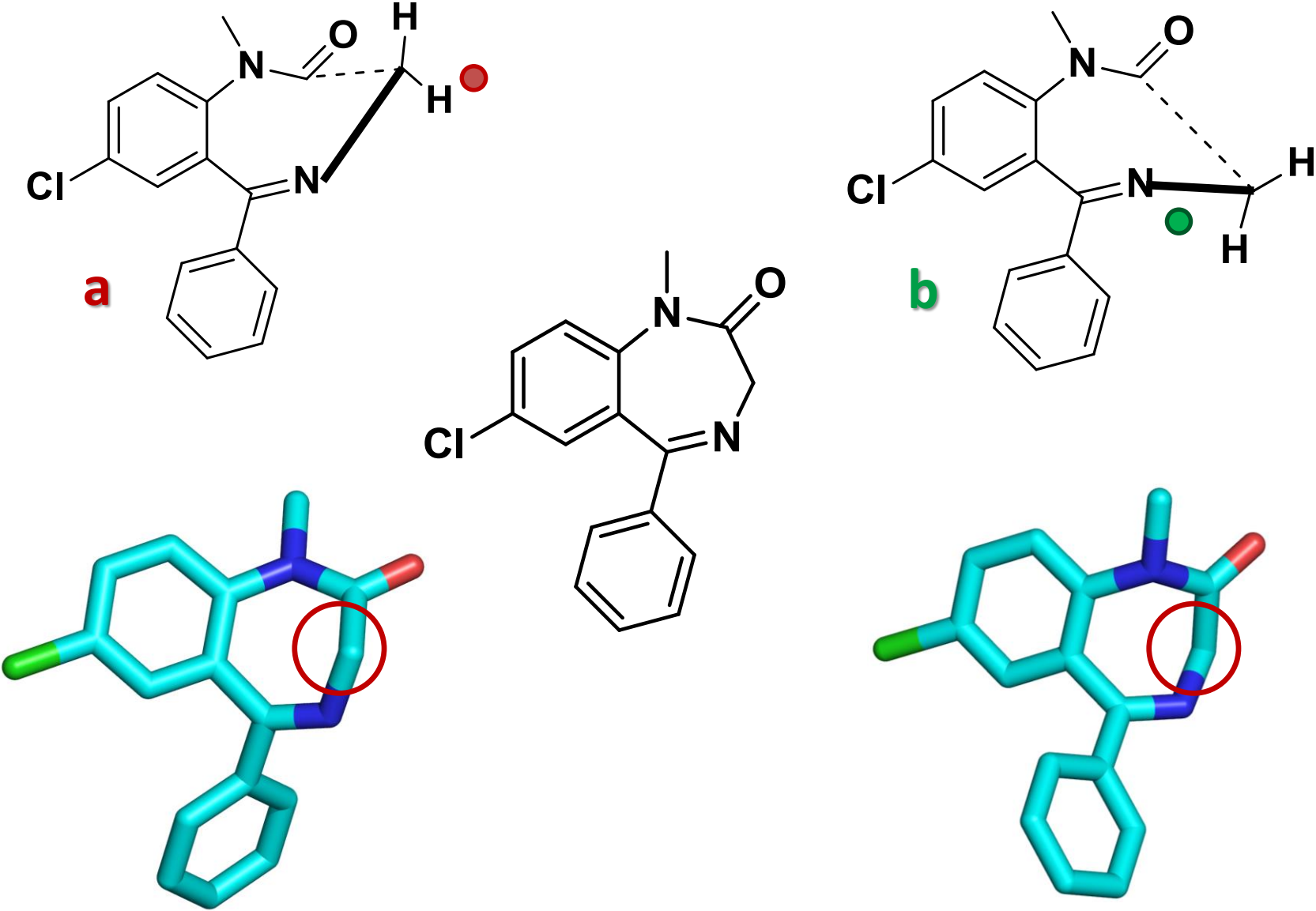
Azione non necessariamente GABA dipendente

Sonno da stordimento

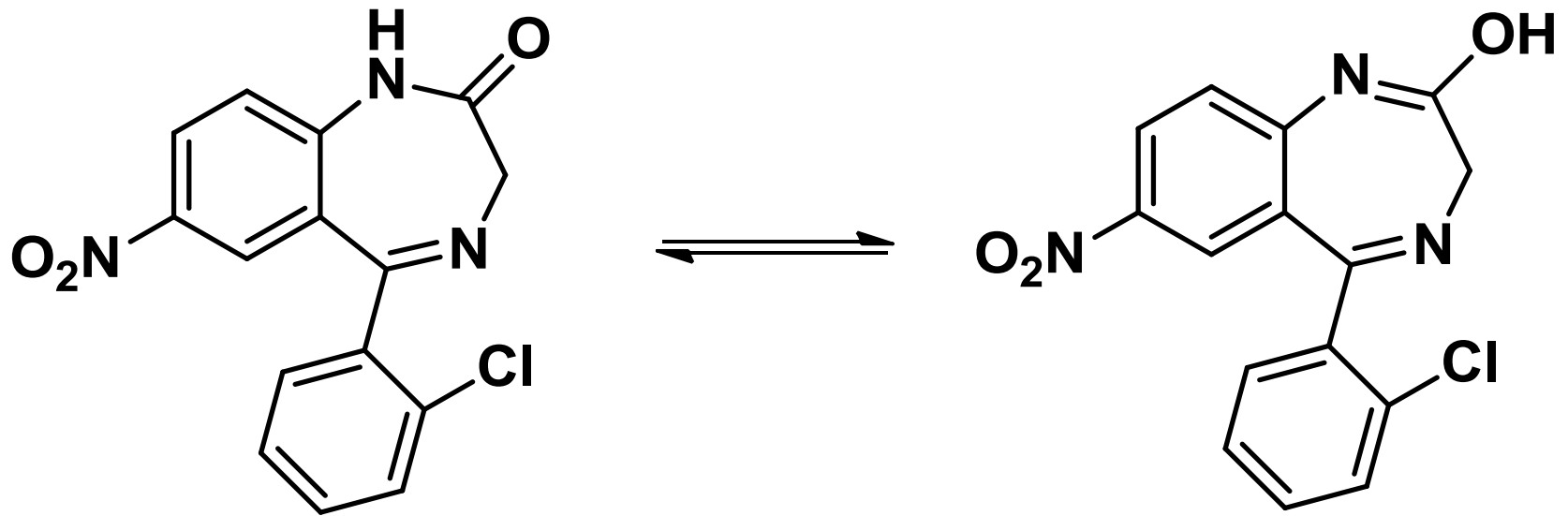
**Assuefazione,
Induzione enzimatica**

Gravi effetti collaterali

Benzodiazepine: conformazione 3D

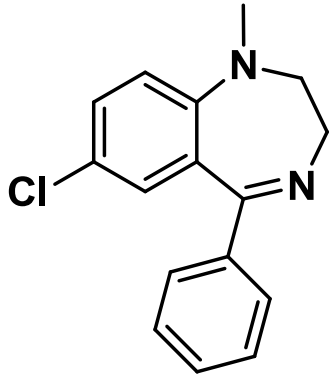


Benzodiazepine: Tautomerism

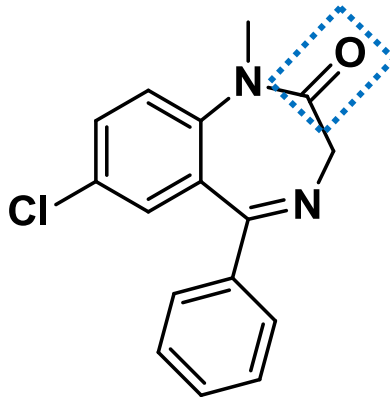


Clonazepam

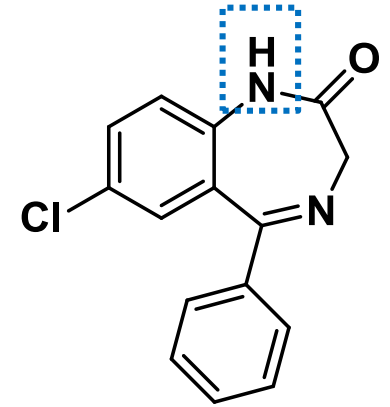
Metabolismo Benzodiazepine



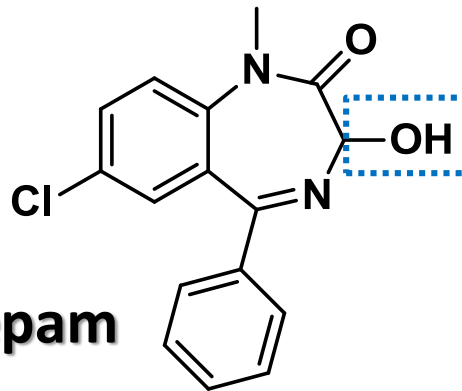
Medazepam



Diazepam



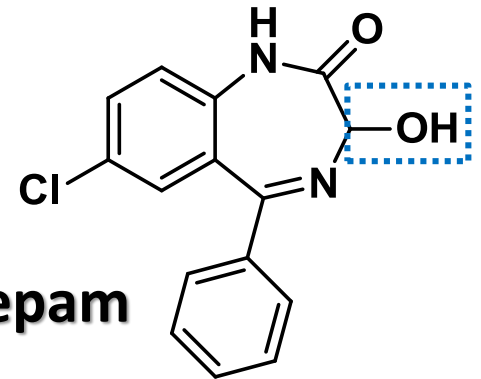
Norazepam



Temazepam



3-Glucuronide



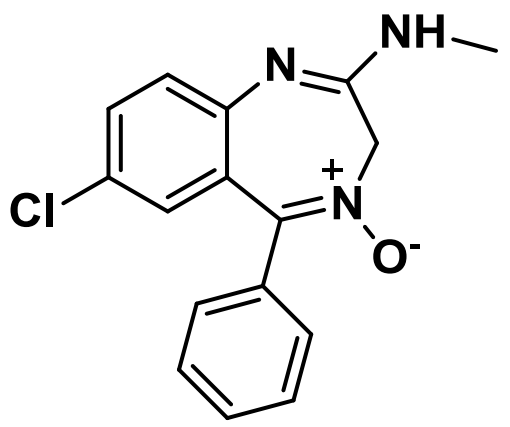
Oxazepam



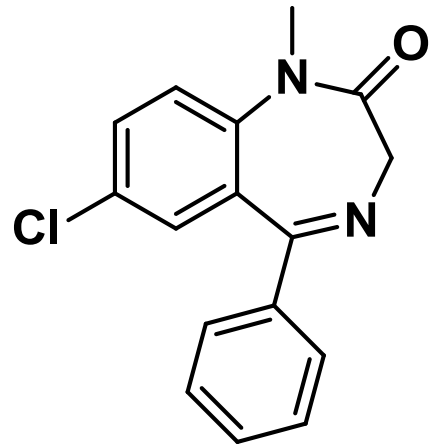
3-Glucuronide

Spesso
si generano
derivati
ulteriormente
attivi

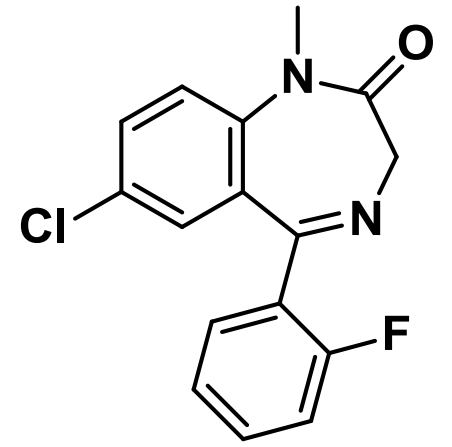
Benzodiazepine a Lunga durata d'Azione ($t_{1/2} > 48 \text{ h}$)



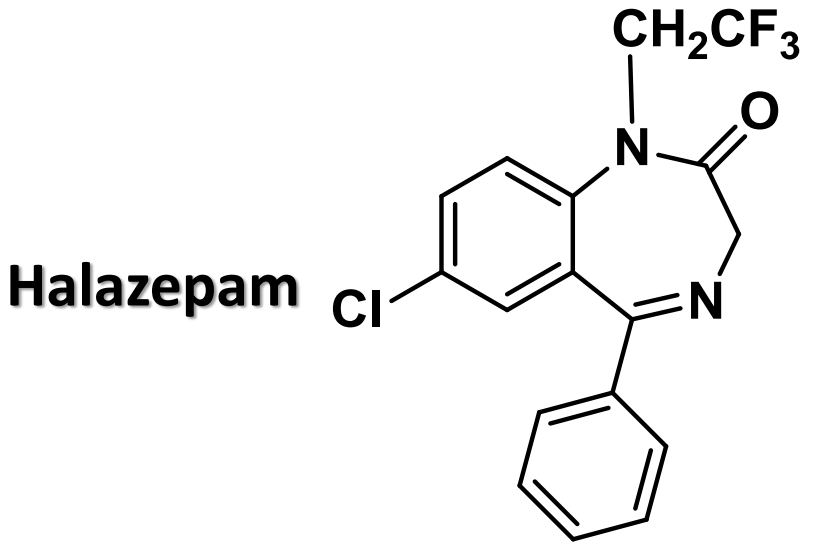
Clordiazepossido
- Prima Bz sintetizzata -



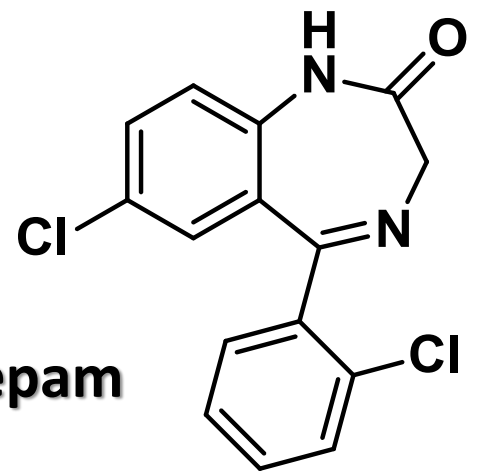
Diazepam



Fludiazepam

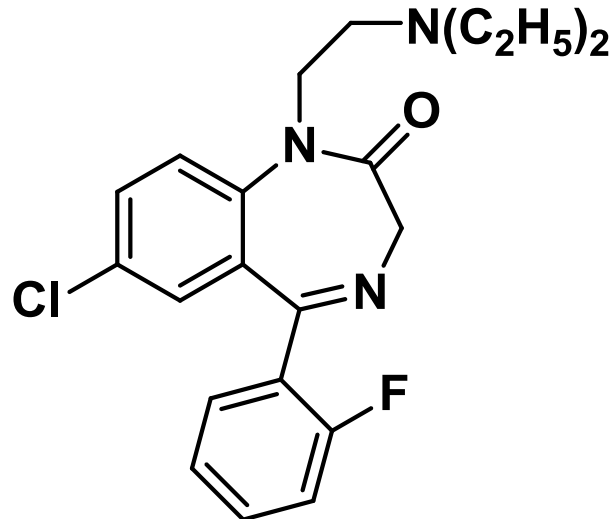


Halazepam

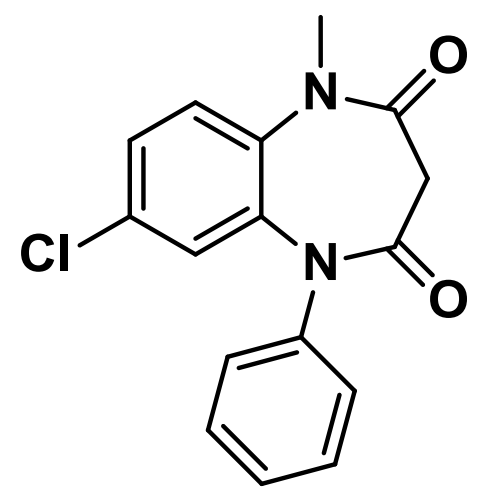


Delorazepam

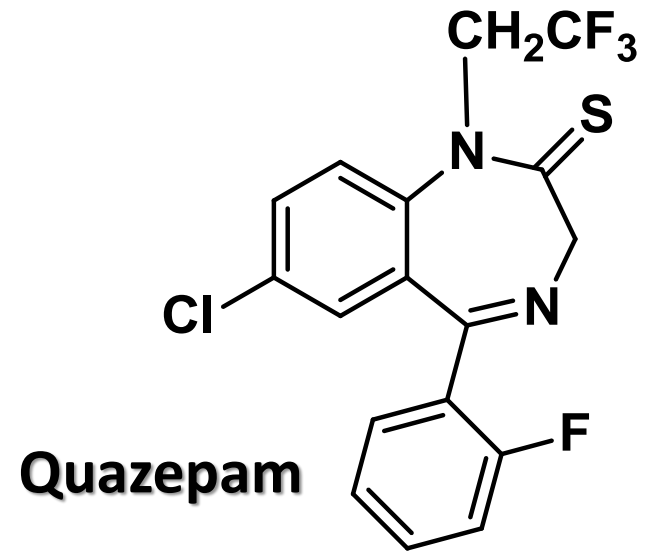
Benzodiazepine a Lunga durata d'Azione ($t_{1/2} > 48 \text{ h}$)



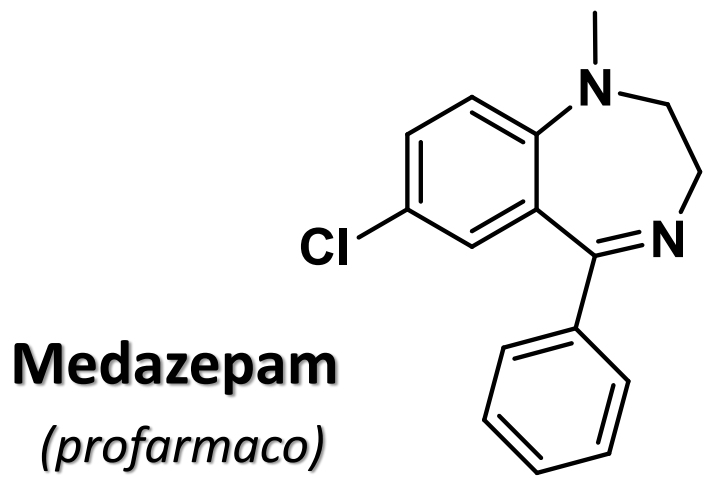
Flurazepam



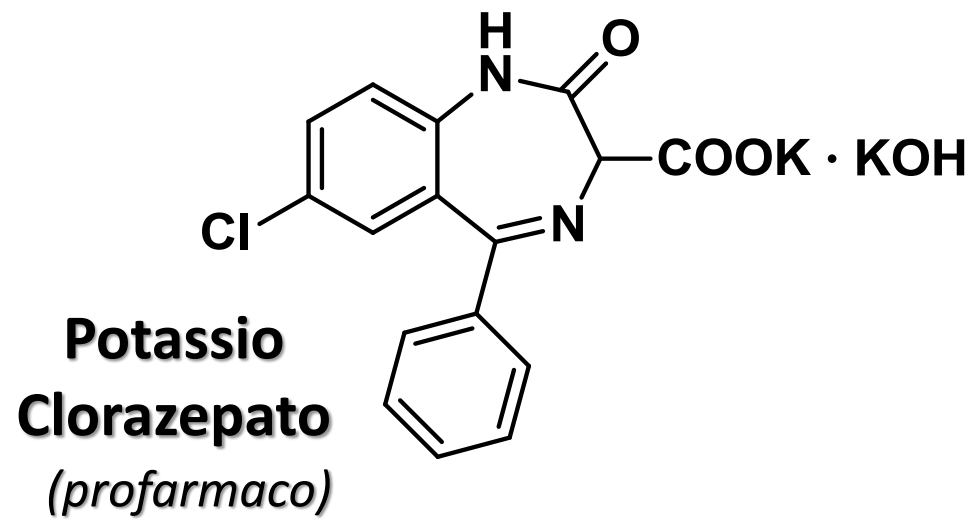
Clobazam



Quazepam



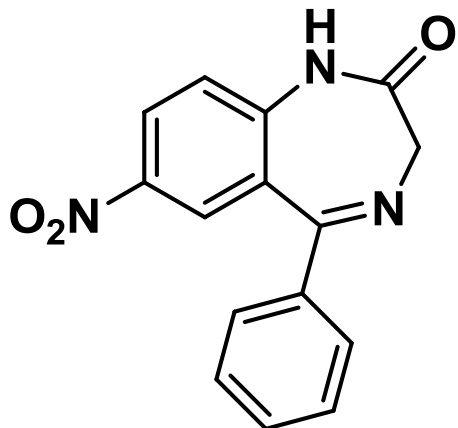
Medazepam
(profarmaco)



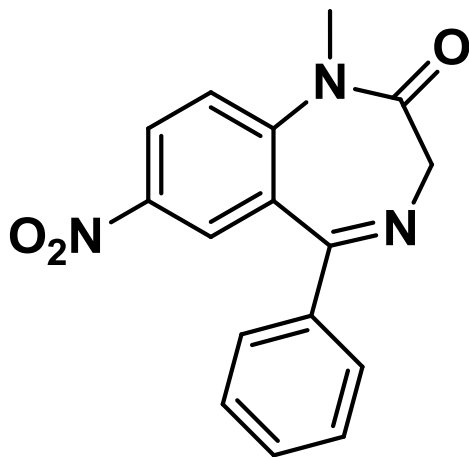
Potassio Clorazepato
(profarmaco)

Benzodiazepine a Media durata d'Azione

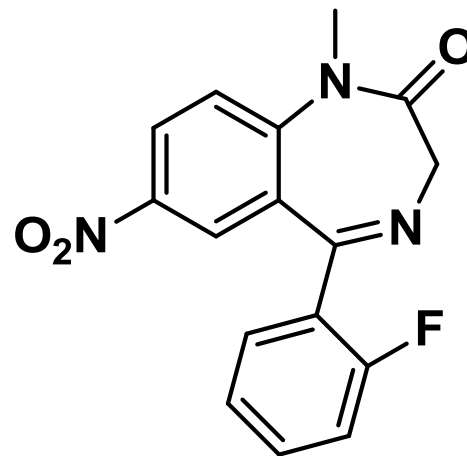
(24 h < t_{1/2} < 48 h)



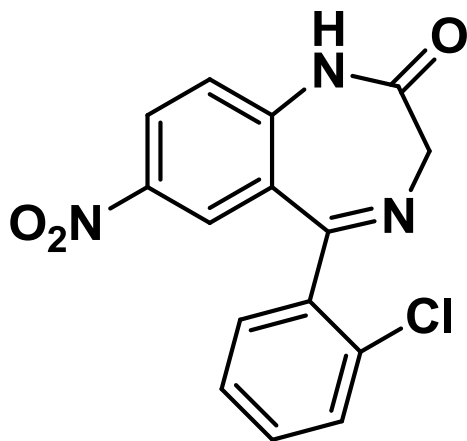
Nitrazepam



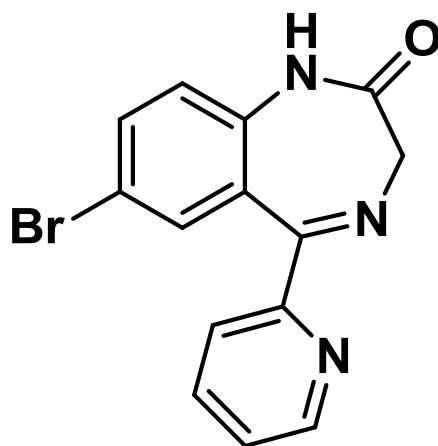
Nimetazepam



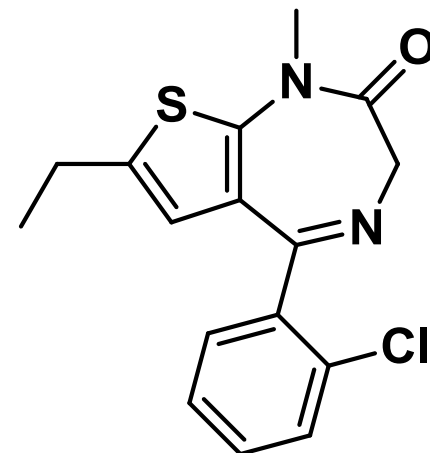
Flunitrazepam



Clonazepam



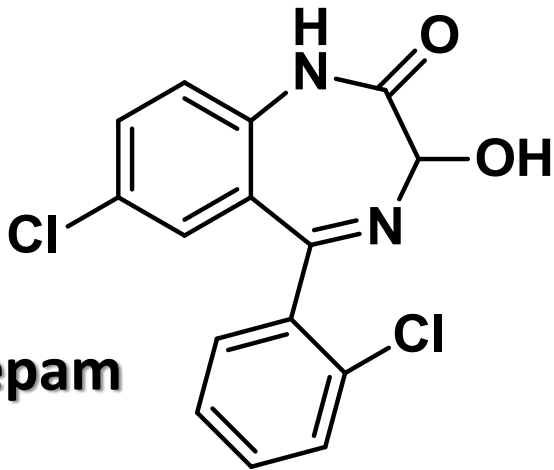
Bromazepam



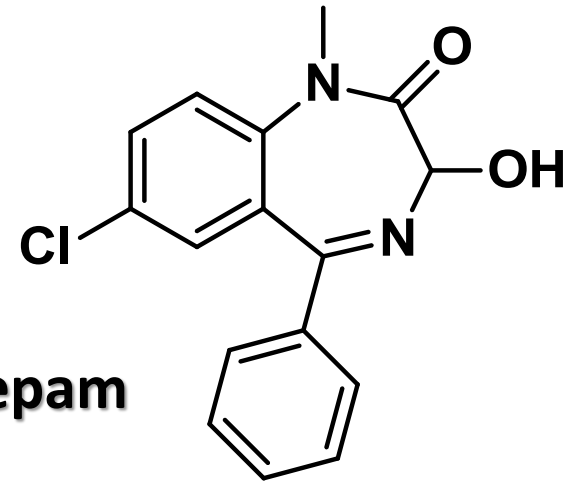
Clotiazepam

Benzodiazepine a Breve durata d'Azione

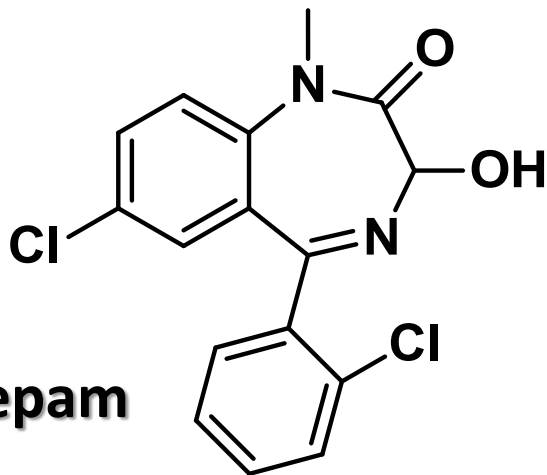
(7 h < t_{1/2} < 24 h)



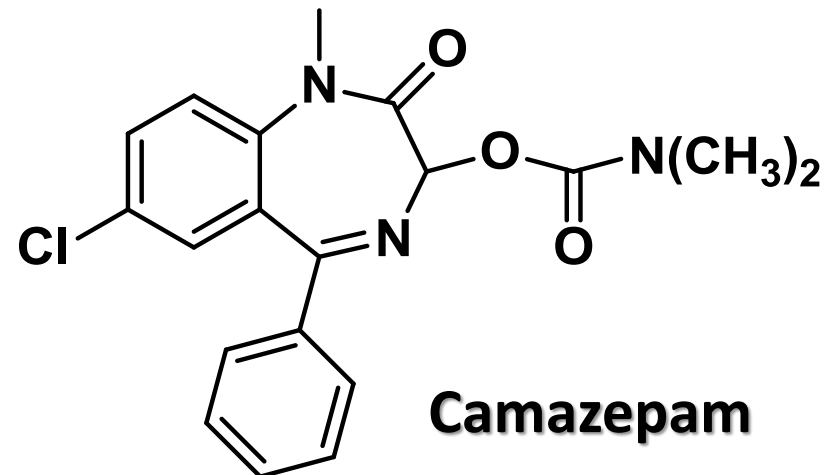
Lorazepam



Temazepam



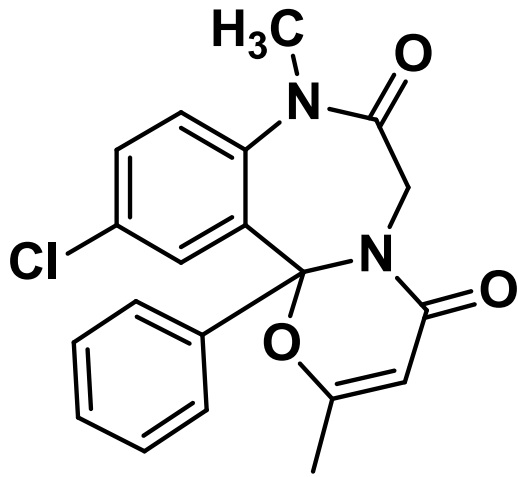
Lormetazepam



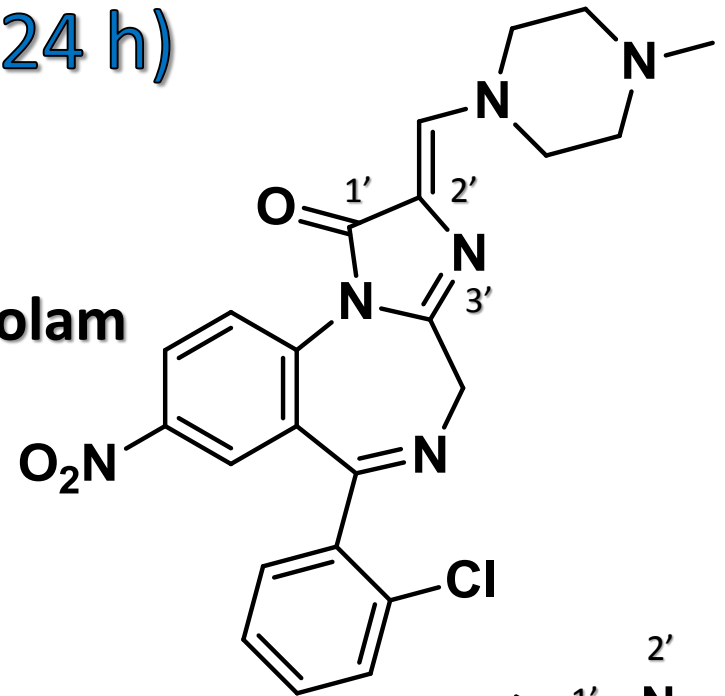
Camazepam

Benzodiazepine a Breve durata d'Azione

(7 h < t_{1/2} < 24 h)

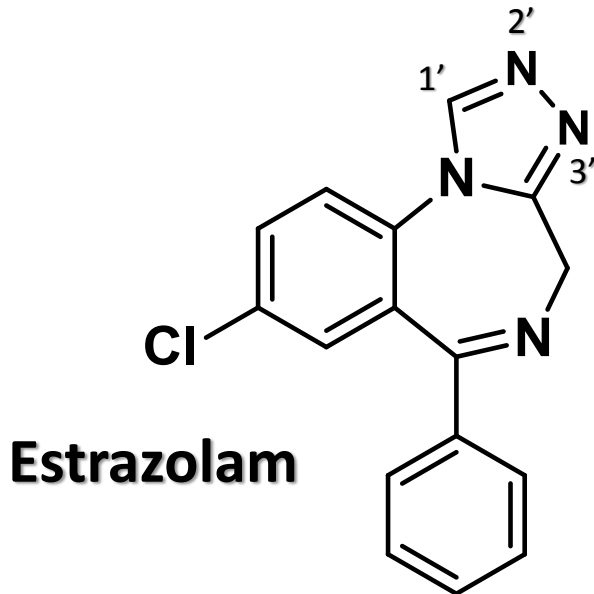


Ketazolam

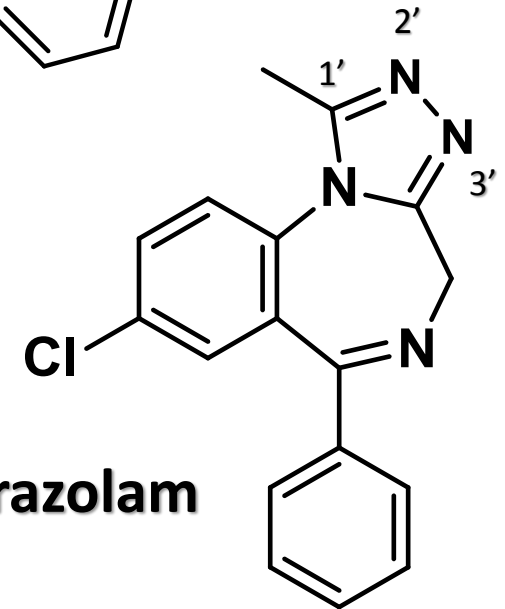


Loprazolam

Triazolobenzodiazepine



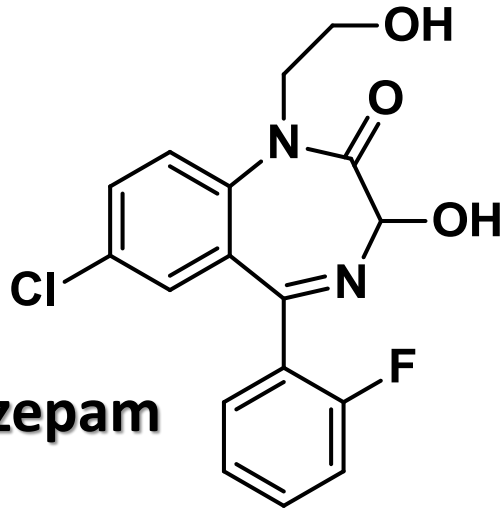
Estrazolam



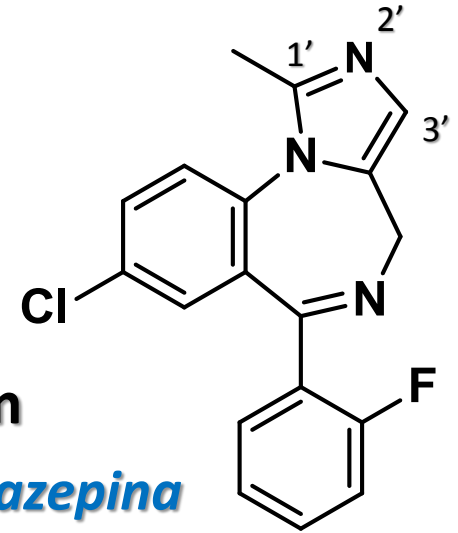
Alprazolam

Benzodiazepine a Brevissima durata d'Azione

(1 h < t_½ < 7 h)

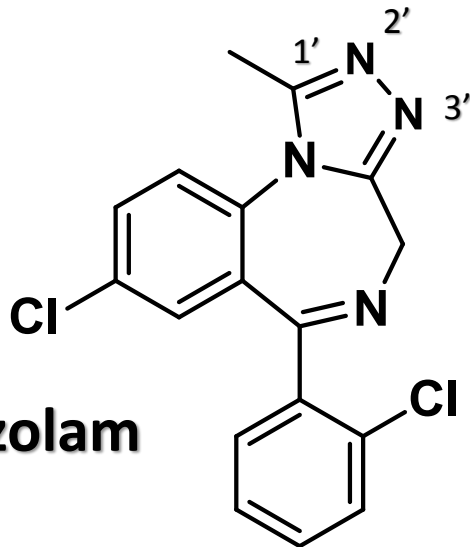


Doxefazepam



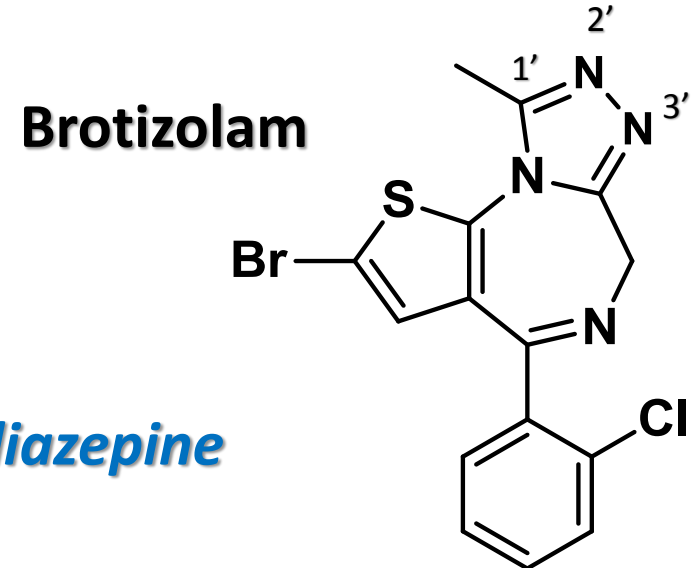
Midazolam

Imidazobenzodiazepina



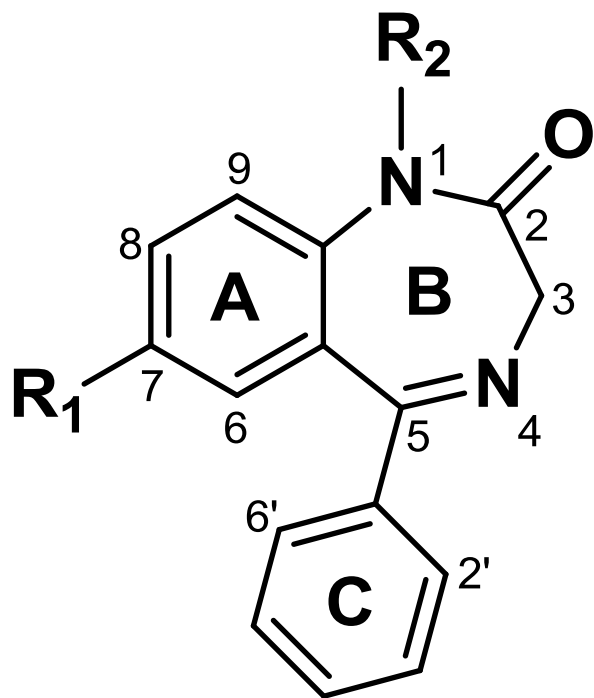
Triazolam

Triazolobenzodiazepine



Brotizolam

Benzodiazepine: SAR



- Anello aromatico **A**, anello diazepinico **B** e **carbonile in 2** essenziali per l'affinità.
- In **5** deve essere presente un **fenile**;
↑attività se sostituito in **2'** o **6'** con **gruppi elettrone-attrattori**:



- **R₁**: **gruppi elettrone-attrattori o lipofili**
↑attività:

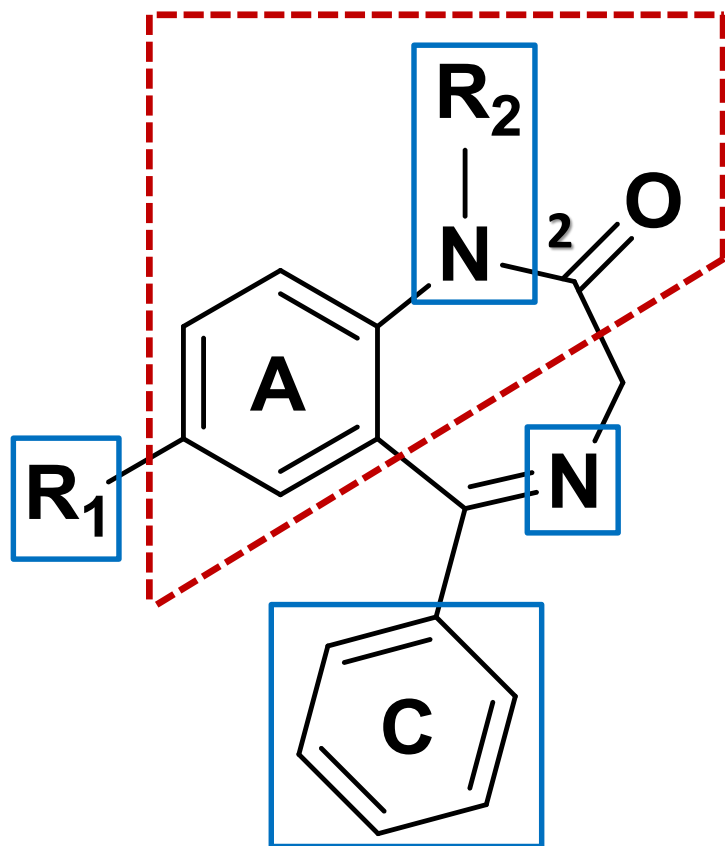


- Sostituzioni in **3**, saturazione doppio legame in **4-5** e scambio **C=O** → **C=S**:
↓attività

- La **posizione 1** è punto di **metabolizzazione**
- **R₂**= **gruppi piccoli** come il **-CH₃**: ↑attività.
- Sostituzioni in **6, 8, 9**:
↓attività

Benzodiazepine: Agonisti

Farmacoforo



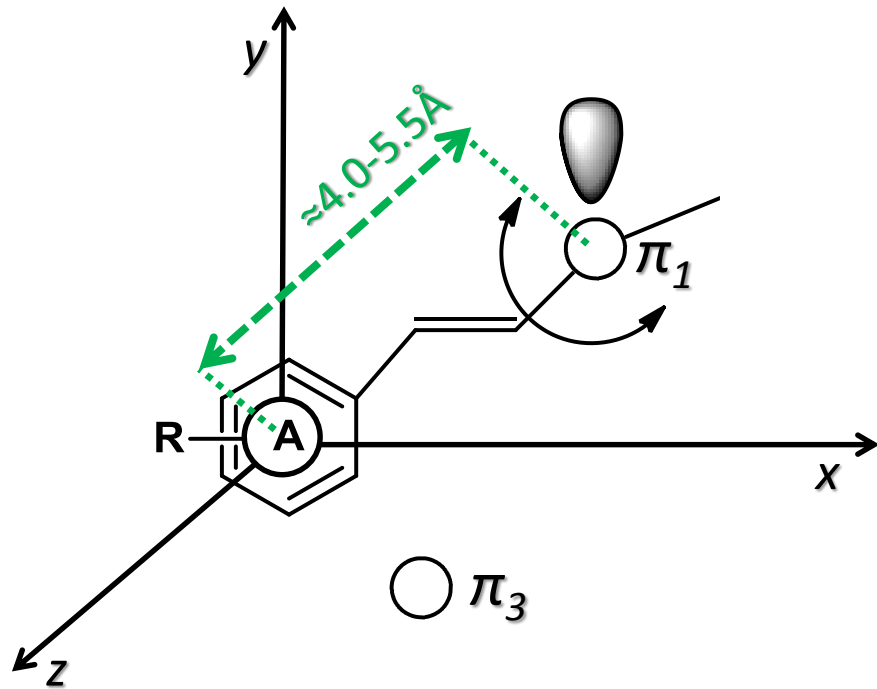
Porzioni non
essenziali per il
legame recettoriale

Porzione molecolare
contenente le
caratteristiche strutturali
minime richieste per il
legame con il recettore



1. Centroide Anello aromatico A
2. Base di Lewis in posizione 2

Benzodiazepine: Agonisti



π_1 Atomo o gruppo accettore legame H

π_2 Atomo o gruppo accettore legame H, necessario per antagonismo

π_3 Sostituente aromatico o eteroaromatico fuori dal piano xy, può soddisfare requisiti idrofobici e/o sterici

$\textcircled{\text{A}}$ Anello aromatico o eteroaromatico giacente nel piano xy

R Sostituente anello A, non richiesto per il legame, può influenzare l'attività intrinseca

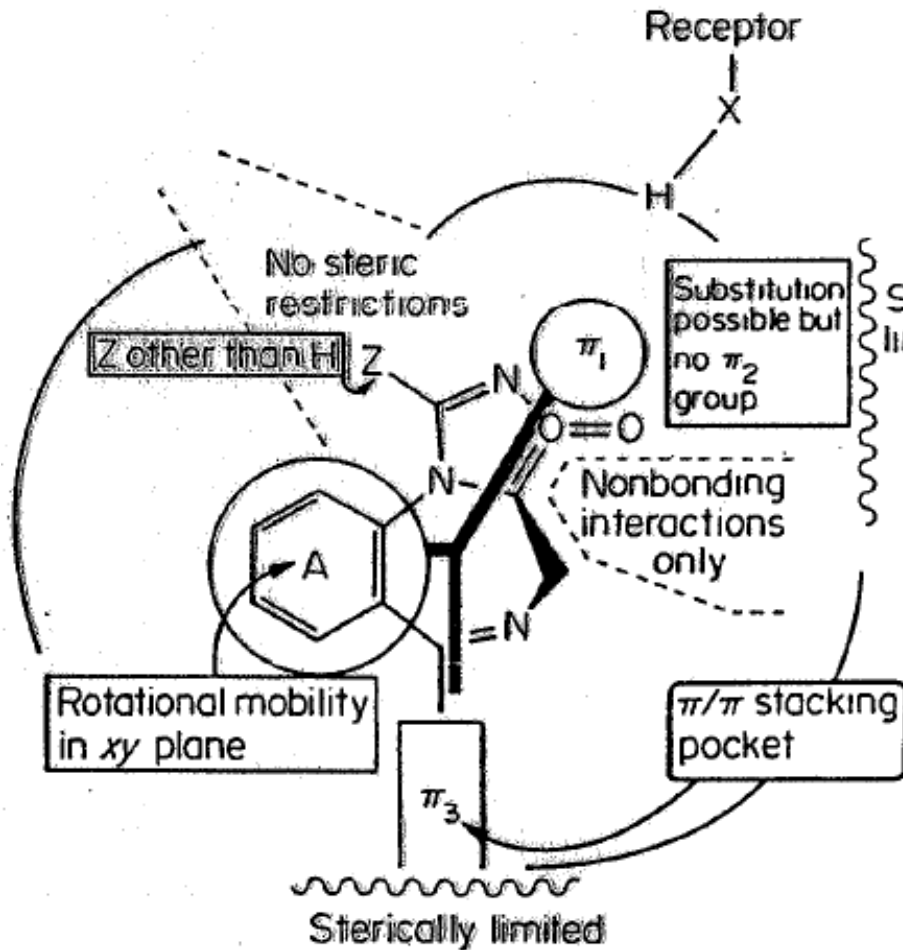
\longleftrightarrow Distanza media Tra **A** e π_1

\curvearrowright Indica flessibilità del gruppo π_1

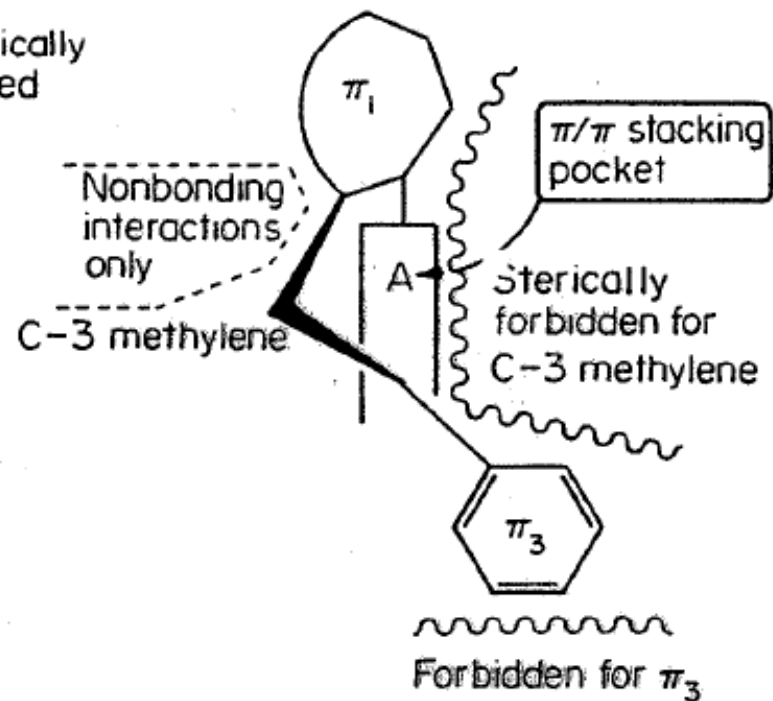
$\text{---}\text{=}\text{---}$ Indica uno scheletro che mette in relazione strutturale **A** con π_1 ; deve essere almeno parzialmente insaturo, può essere parte di un anello aromatico o eteroaromatico

Modello Agonisti/Recettore Bz:

Considerazioni steriche



Composite π_1 site for diazepam, midazolam and Ro22-8515



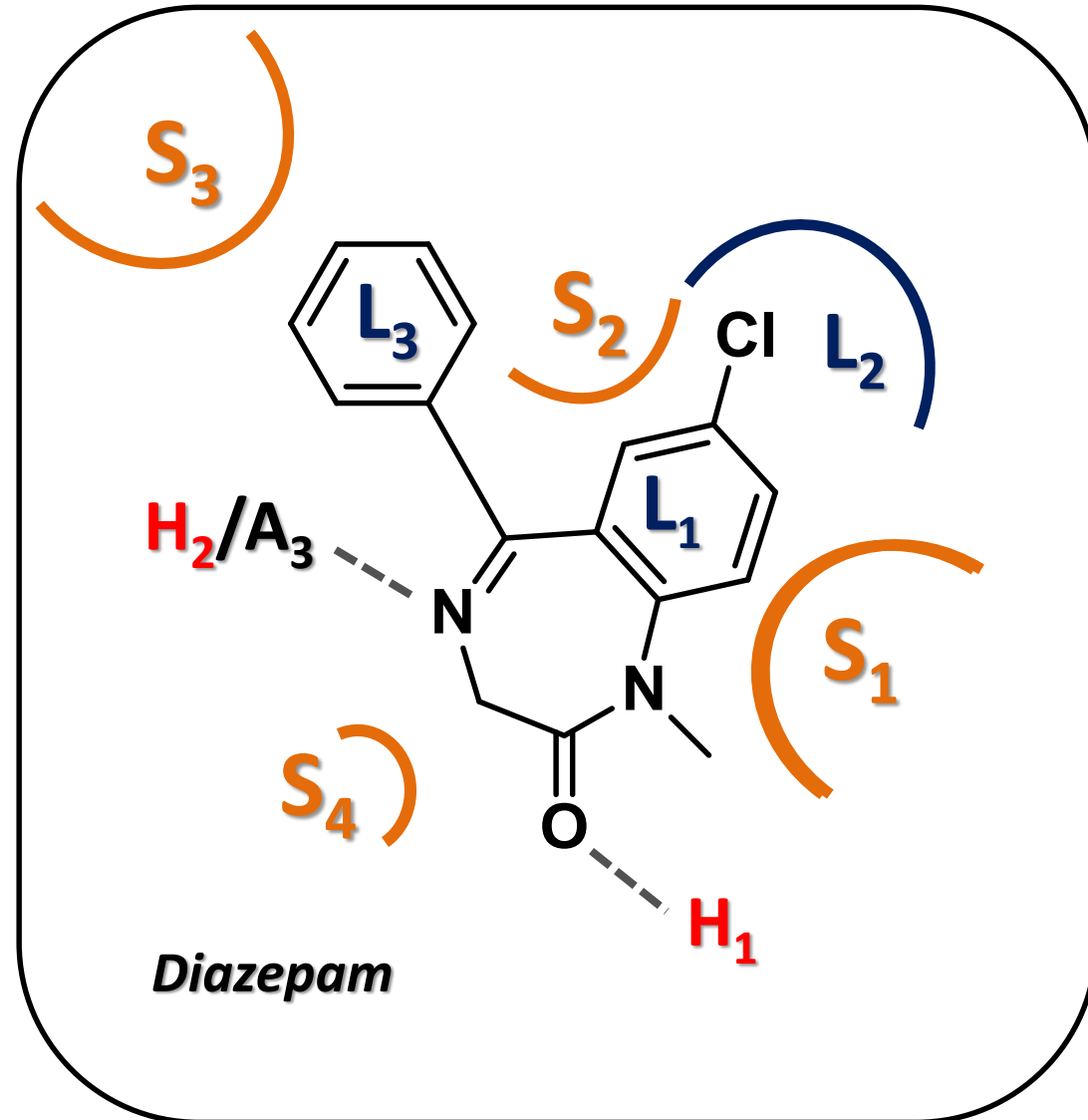
Orthogonal view

Benzodiazepine: modello di interazione

L_1 L_2 L_3
Tasche lipofile

H_1 e H_2
Siti donatori legame H

S_1 S_2 S_3 S_4
Zone di *clash* sterico



Benzodiazepine: applicazioni terapeutiche

Composto	Vie somm.	Usi terapeutici	t ½ ore	Dosaggio (mg)
Alprazolam	Orale	Disturbi d'ansia e agorafobia	12±2	-
Clordiazepossido	Oralem I.M., E.V.	Disturbi d'ansia, controllo astinenza alcol, preanestesia	10±3.4	50-100, qd-qid [§]
Clonazepam	Orale	Convulsioni, trattamento aggiuntivo disordini maniacali acuti e in certi disturbi motori	2.3±5	-
Clorazepato	Orale	Disturbi d'ansia e convulsioni	2±0.9	3.75-20 bid-qid [§]
Diazepam	Orale, I.M., E.V.	Disturbi d'ansia, stato epilettico, rilassamento muscolatura scheletrica, preanestesia		
Flurazepam	Orale	Insonnina	74±24	15-30
Lorazepam	Orale, I.M., E.V.	Disturbi d'ansia, preanestesia	14±5	2-4
Midazolam	E.V, I.M.	Preanestesia, chirurgia	1.9±0.6	-
Oxazepam	Orale	Disturbi d'ansia	8±2.4	15-30, tid-qid [§]
Quazepam	Orale	Insonnia	39	7.5-15
Triazolam	Orale	Insonnia	2.9±1	0.125±0.25

Benzodiazepine: applicazioni terapeutiche

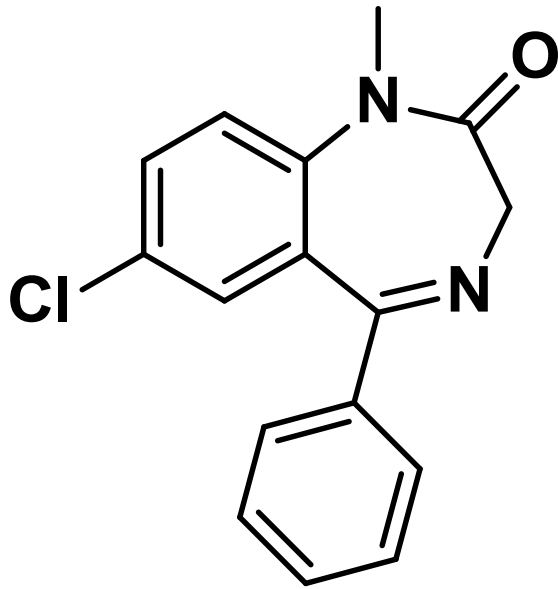
Vantaggi

- **Alto Indice terapeutico**
- **Bassa tossicità e ridotti effetti collaterali**
- **Selettività d'azione, non agiscono a livello bulbare**
- **Utile nel trattare le assenze epilettiche (es. Clonazepam)**

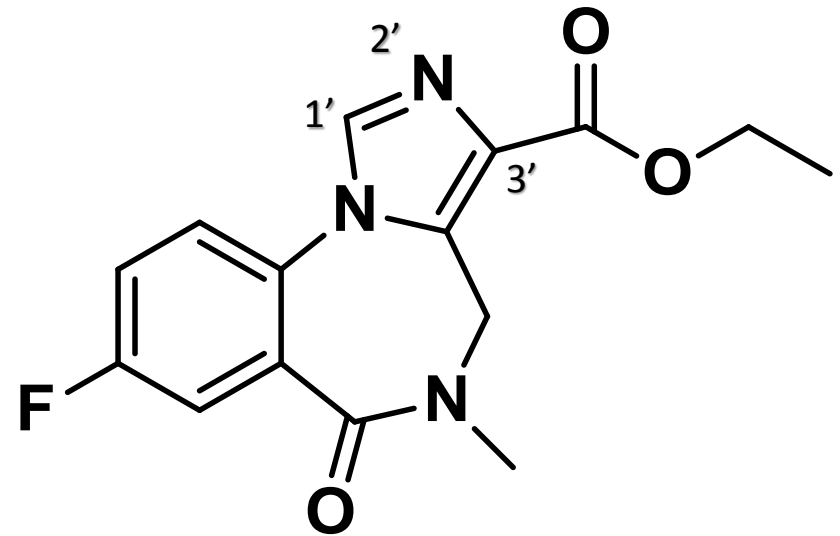
Svantaggi

- **Disturbo di funzioni intellettive e abilità motoria**
- **Tolleranza e dipendenza**
- **La sospensione dei farmaci spesso è seguita da «*effetti da rimbalzo*»**

Benzodiazepine: Antagonisti



Diazepam
Agonista pieno

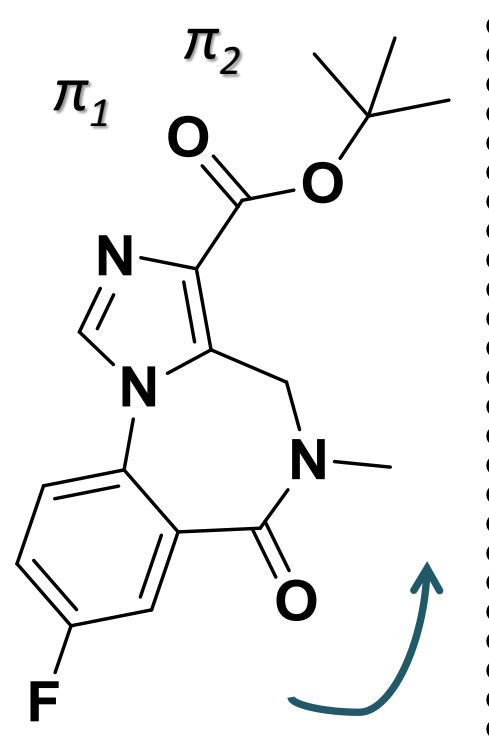
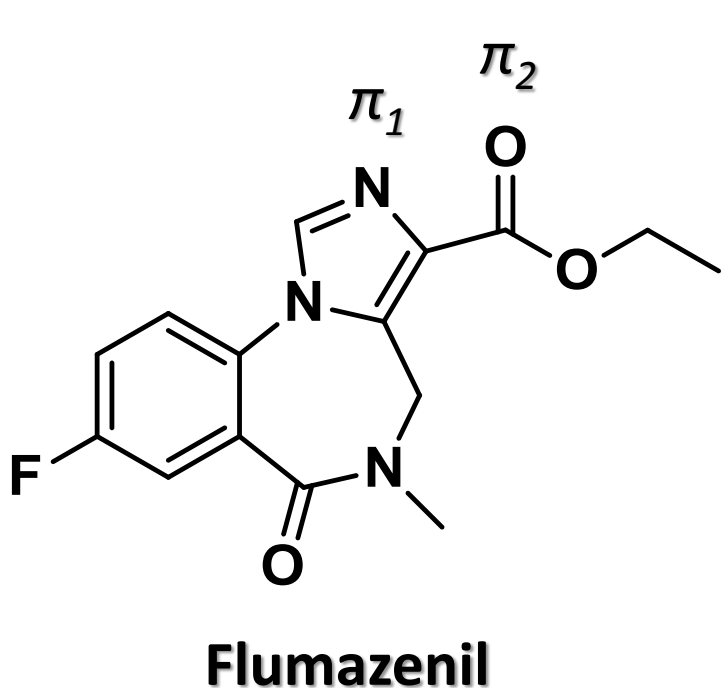


Flumazenil



**Spiazza le Bz dal sito
recettoriale,
annullandone gli effetti**

Benzodiazepine: Antagonisti



**Ingombro
Sterico**

Rotazione di circa 20° causata da
ingombro sterico

La Sostituzione della funzione etilica con gruppi più ingombrati
(es. tert-butile) è impedita per ragioni di ingombro sterico

Benzodiazepine: Agonisti Parziali

Azione Agonista

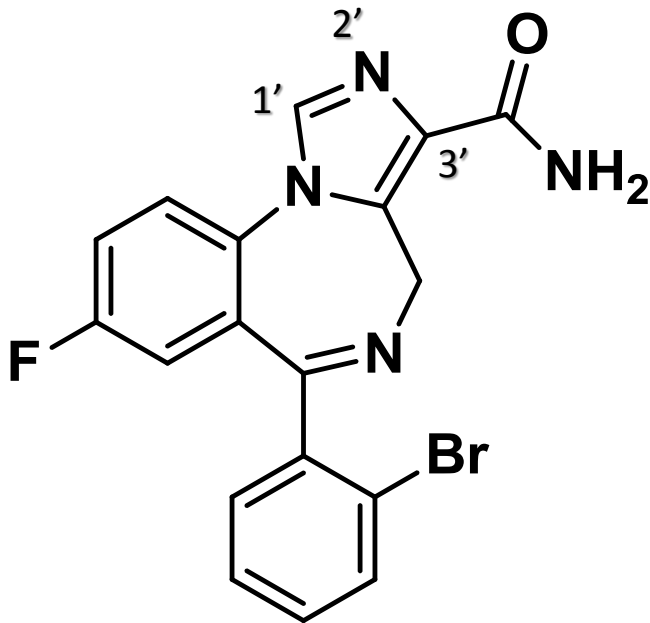
≈50% si trova in conformazione *cisoide* (gruppo $-NH_2$ ammidico rivolto verso l'alto)

Azione Antagonista

≈50% si trova in conformazione *transoide* (gruppo $-NH_2$ ammidico rivolto verso il basso)

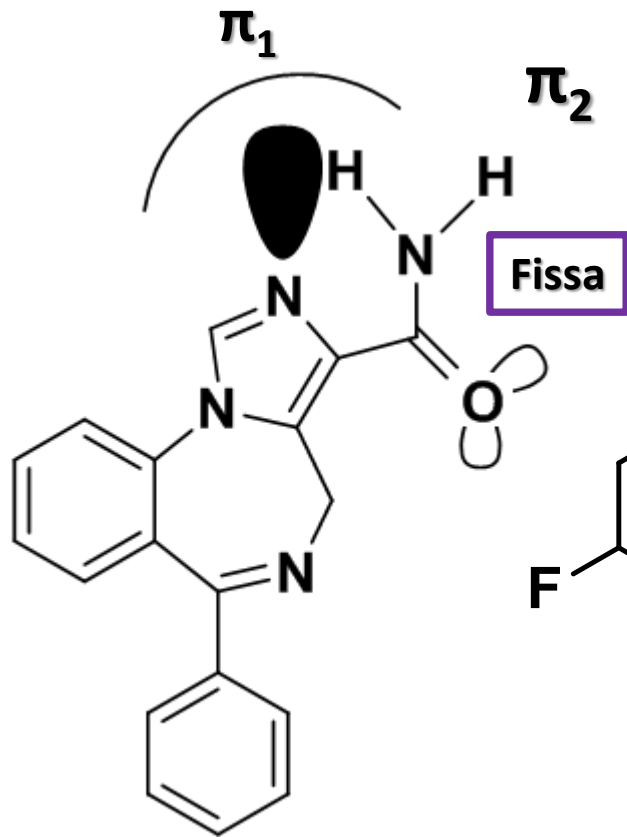


**Agonismo Parziale
Funzionale**

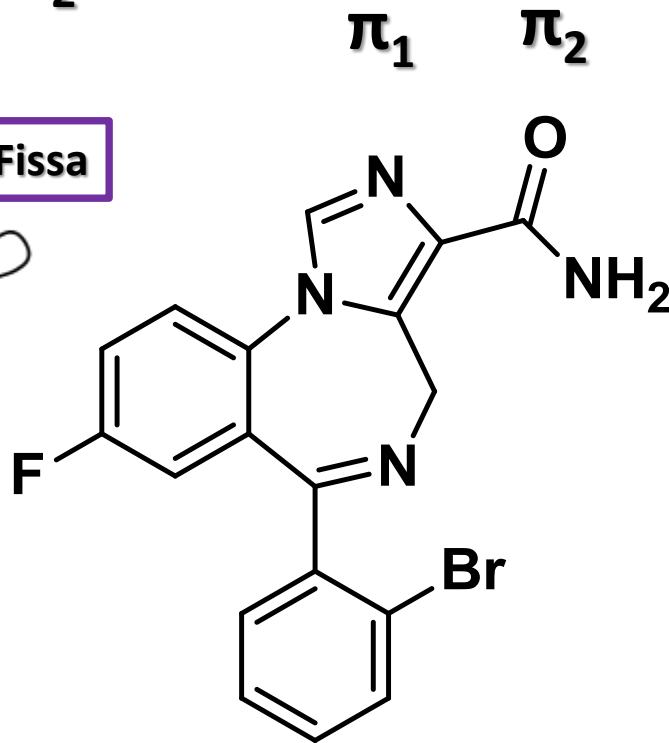


Imidazenil

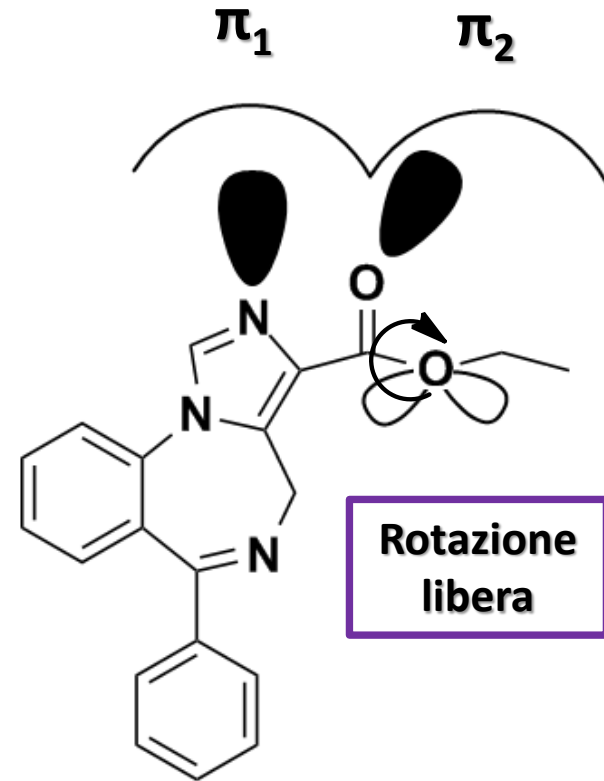
Benzodiazepine: Agonisti Parziali



Amide: Agonista
Conformazione fissa



Amide: Antagonista

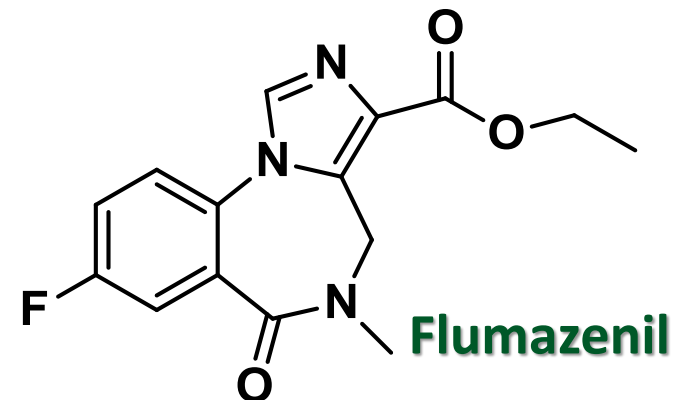
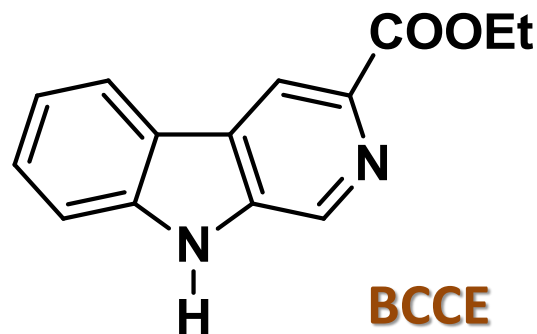
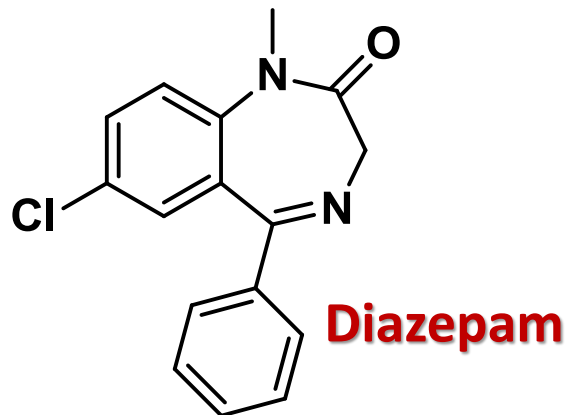
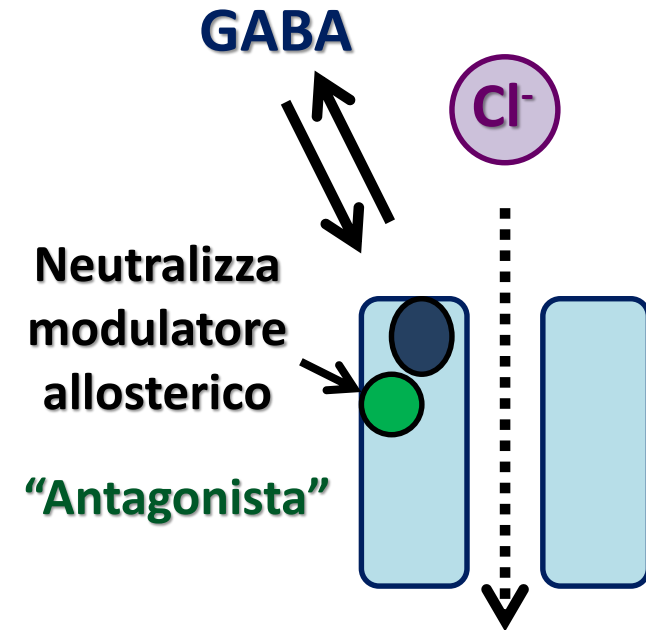
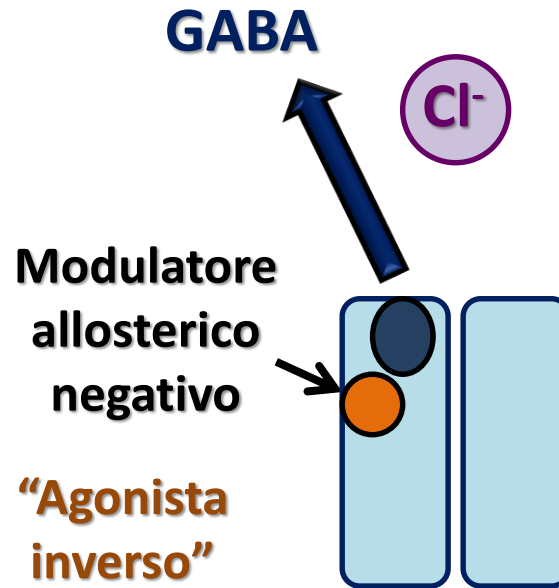
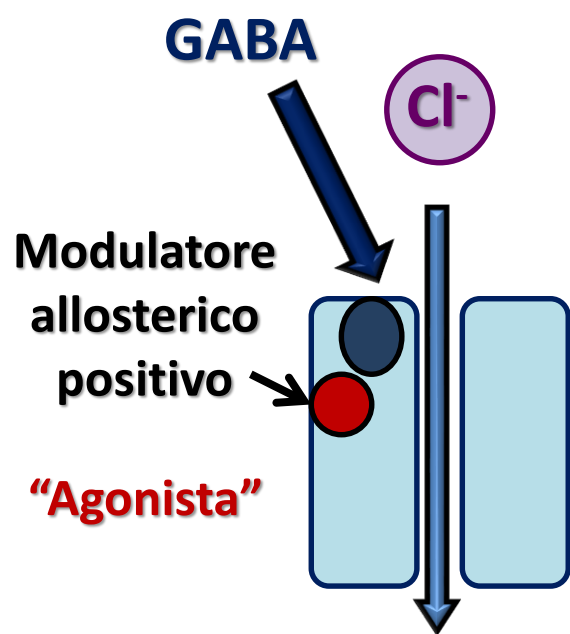


Estere: Agonista/Antagonista
Conformazione libera



Coppie solitarie probabilmente non coinvolte nel legame al recettore

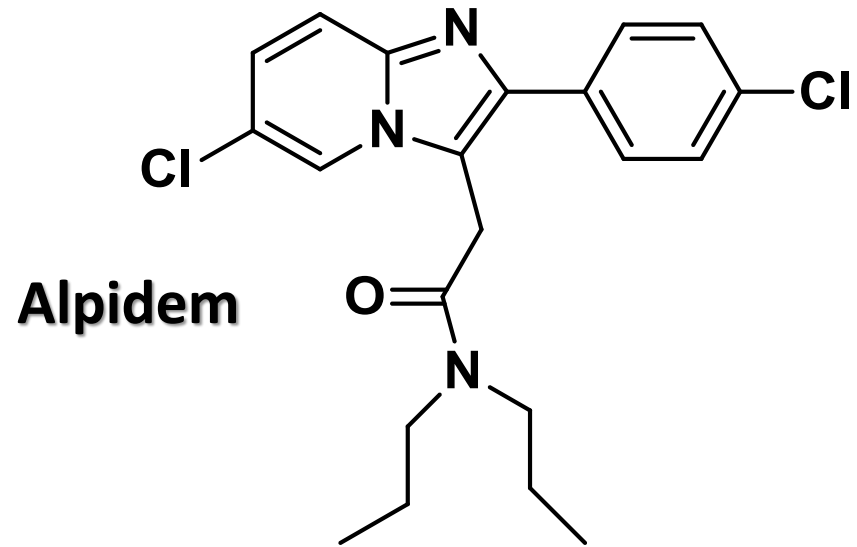
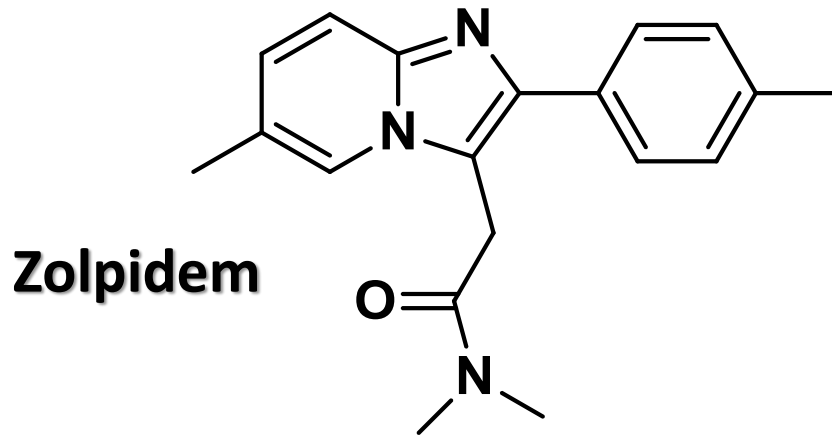
Agonisti, Antagonisti, Agonisti inversi



Derivati Non-Benzodiazepinici

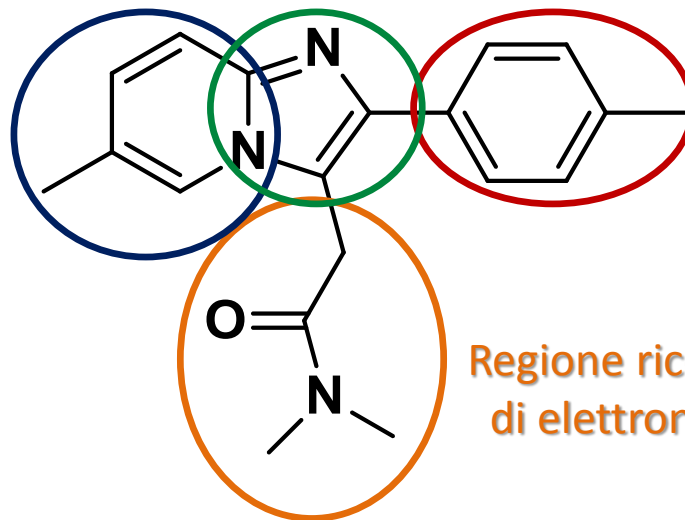
1. Imidazopiridine
2. Ciclopirroloni
3. Pirazolochinoline
4. β -Carboline
5. Piridodiindoli
6. Altri

Imidazopiridine



Regione ricca di elettroni

Regione aromatica planare

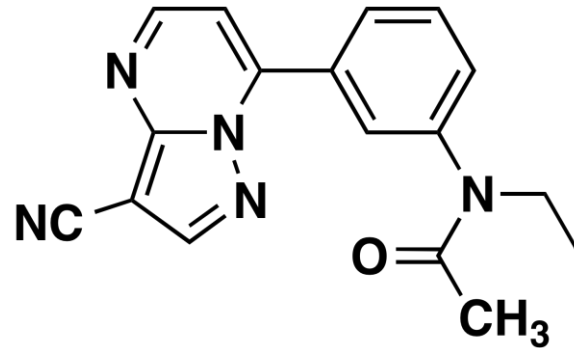


Regione aromatica libera di ruotare

Regione ricca di elettroni

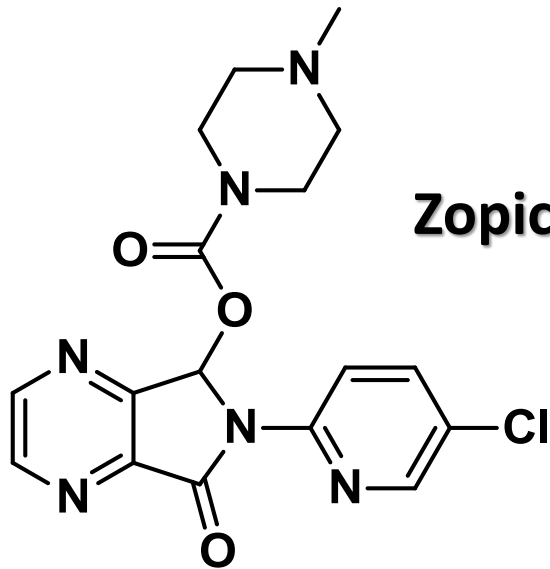
Pirazolopiridina

Zaleplon



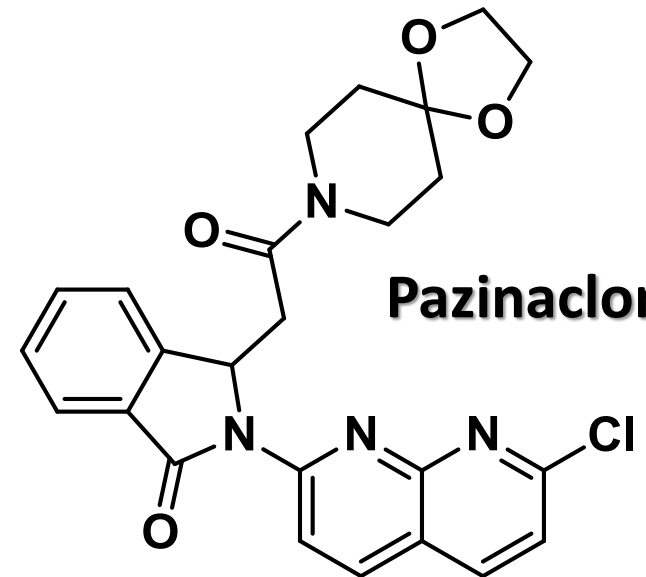
Ciclopiprroloni

Zopiclone

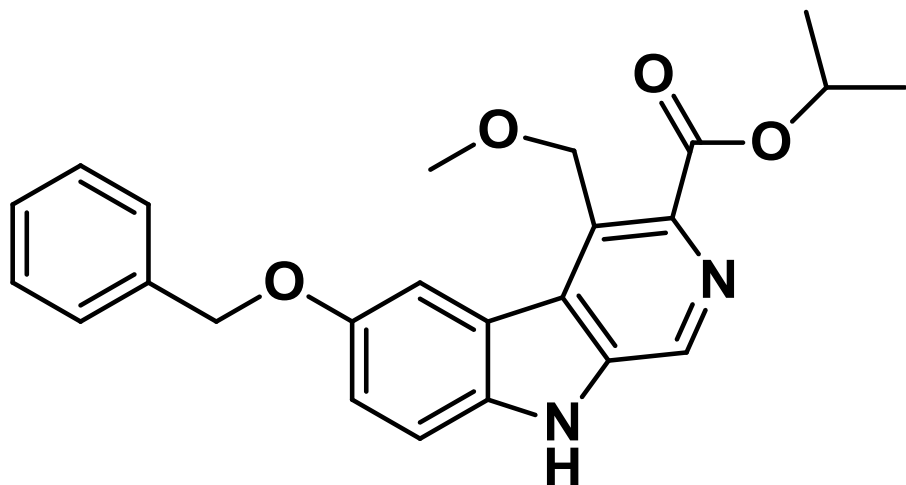


Si legano ad un sito allosterico diverso da quello di BDZ e imidazopirimidine

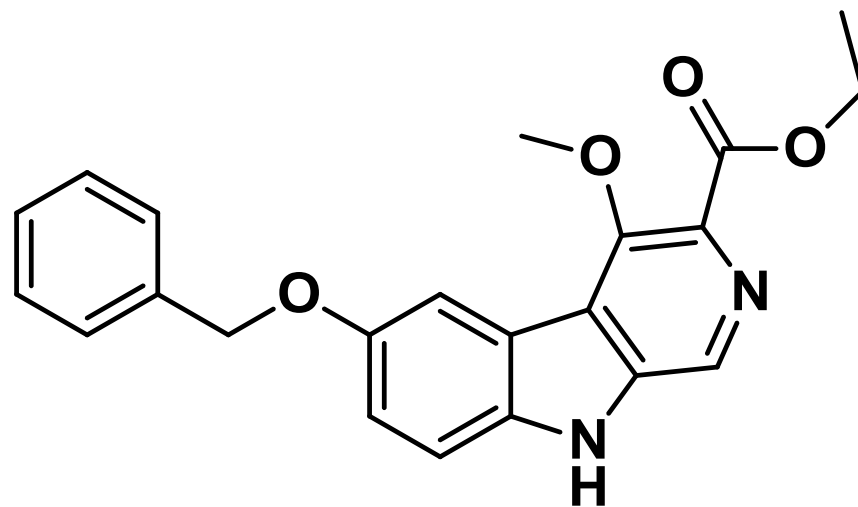
Pazinaclone



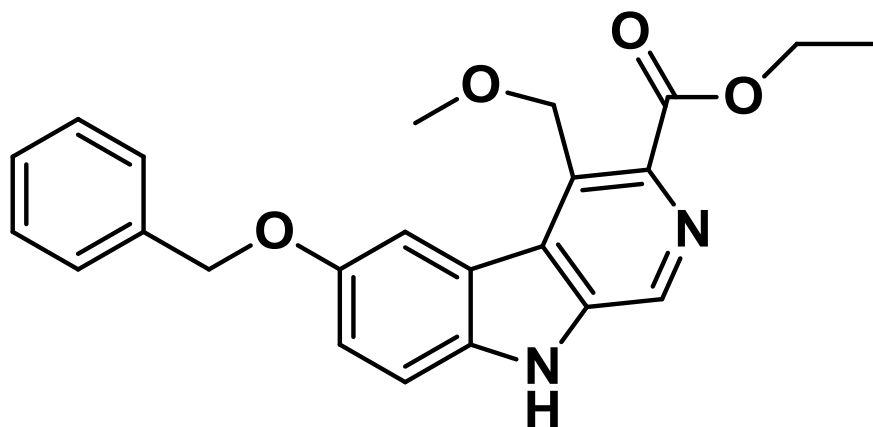
β -Carboline



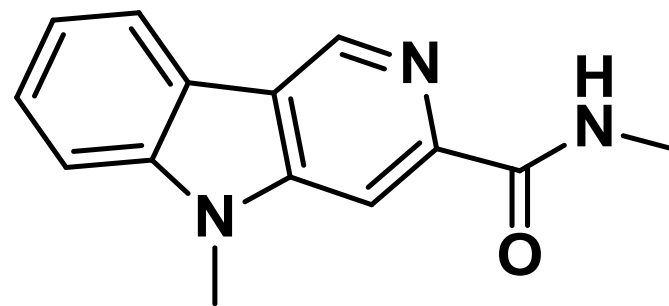
Abecarnil



ZK 93423



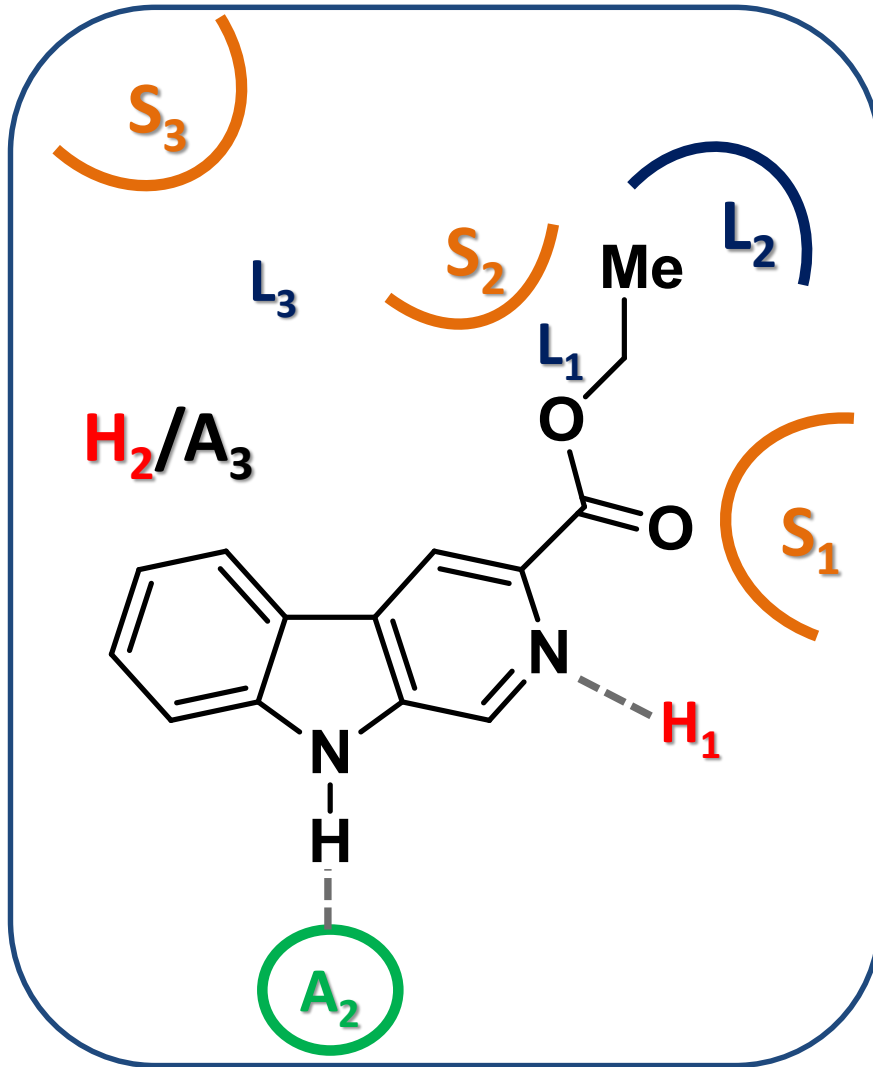
ZK 91296



FG-7142

β -Carboline: modello di interazione

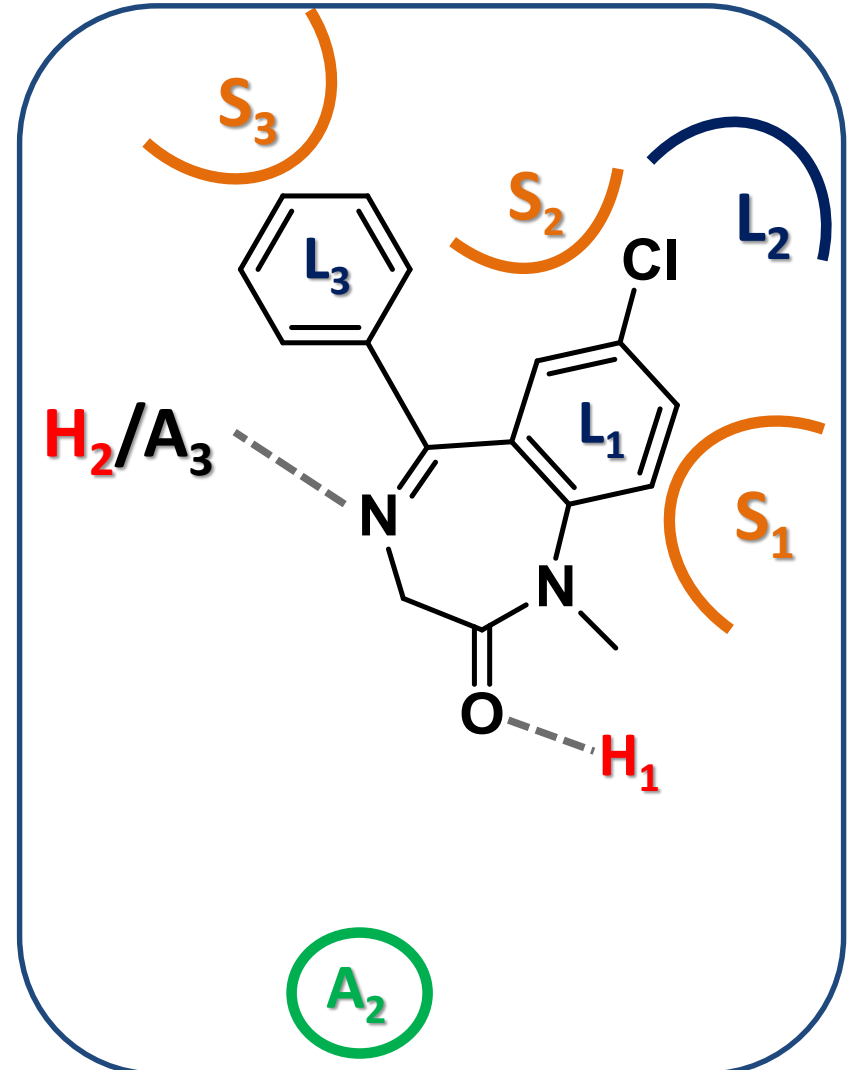
β -Carboline



L_1 L_2 L_3
Tasche Lipofile

H_1 e H_2
Siti Donatori Legame H

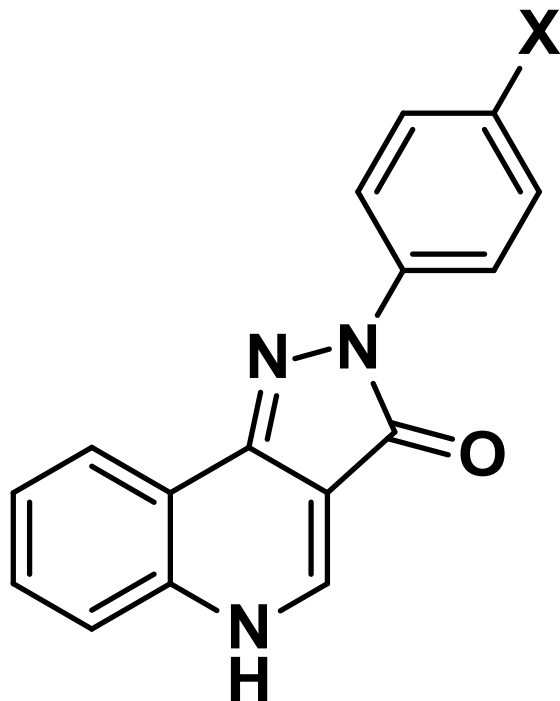
Benzodiazepine



S_1 S_2 S_3
Zone di Ingombro Sterico

A_2
Sito accettore Legame H

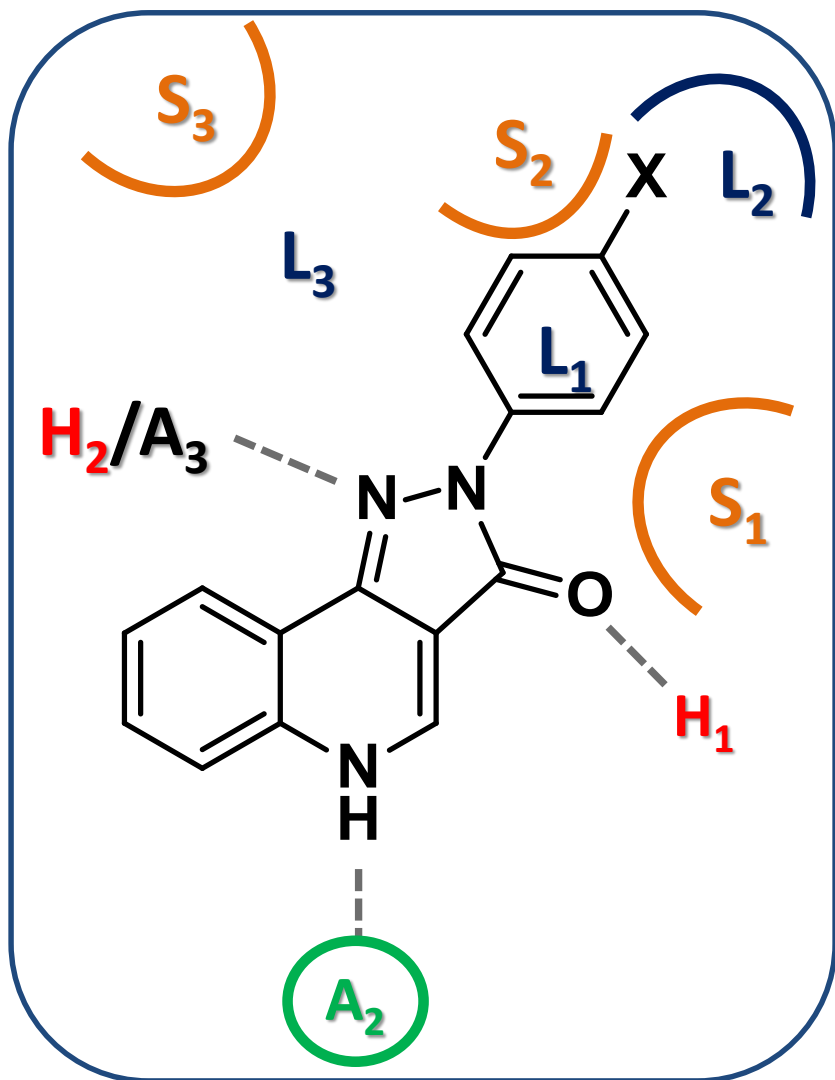
Pirazolochinoline



X	Profilo
-H	Agonista Inverso
-OCH ₃	Agonista Parziale
-Cl	Agonista Parziale

Pirazolochinoline: Modello Recettoriale

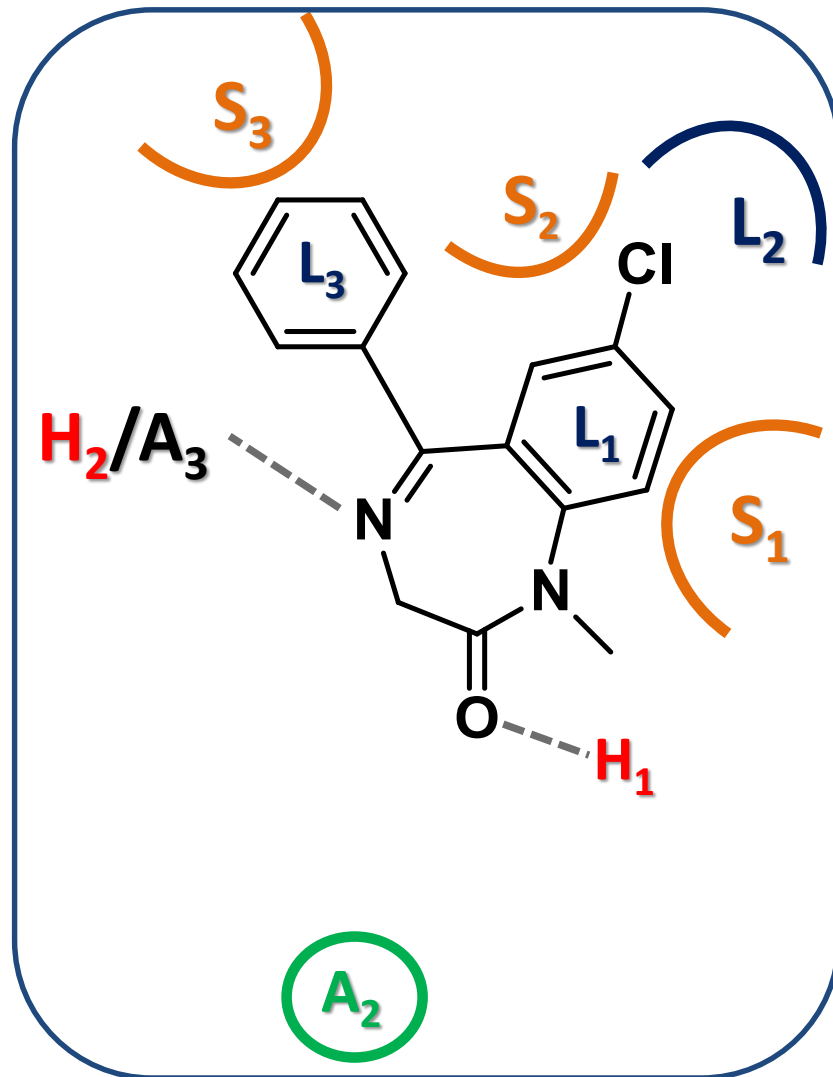
Pirazolochinoline



L₁ L₂ L₃
Tasche Lipofile

H₁ H₂
Siti Donatori Legame H

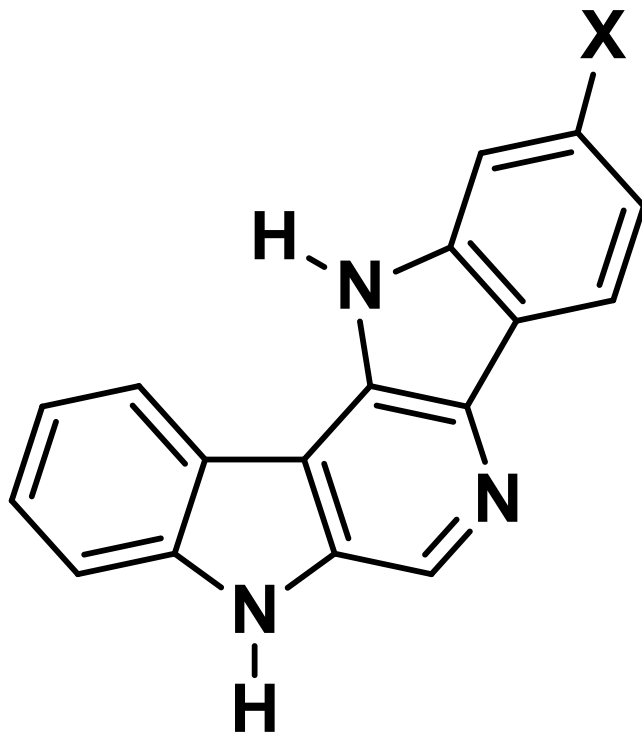
Benzodiazepine



S₁ S₂ S₃
Zone di Ingombro Sterico

A₂
Sito Accettore Legame H

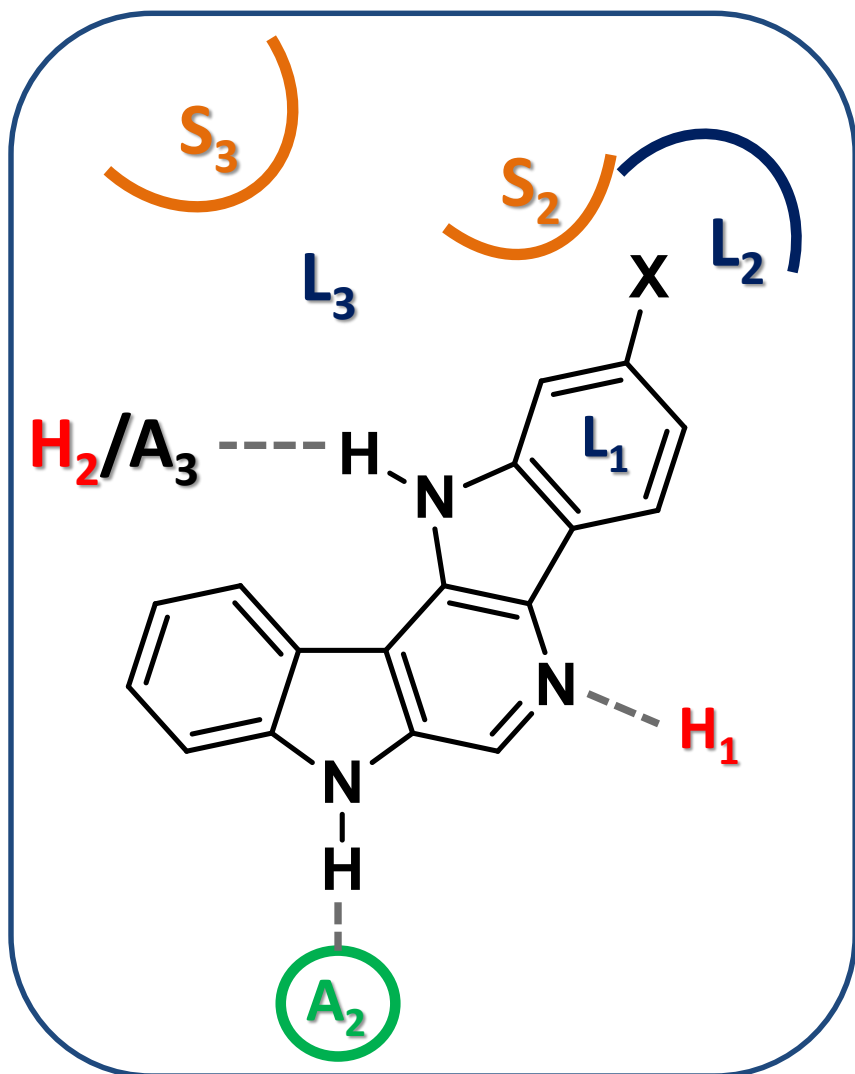
Piridodiindoli



X	Profilo
-H	Agonista Inverso
-OCH ₃	Agonista Inverso
-Cl	Antagonista

Piridodiindoli: Modello Recettoriale

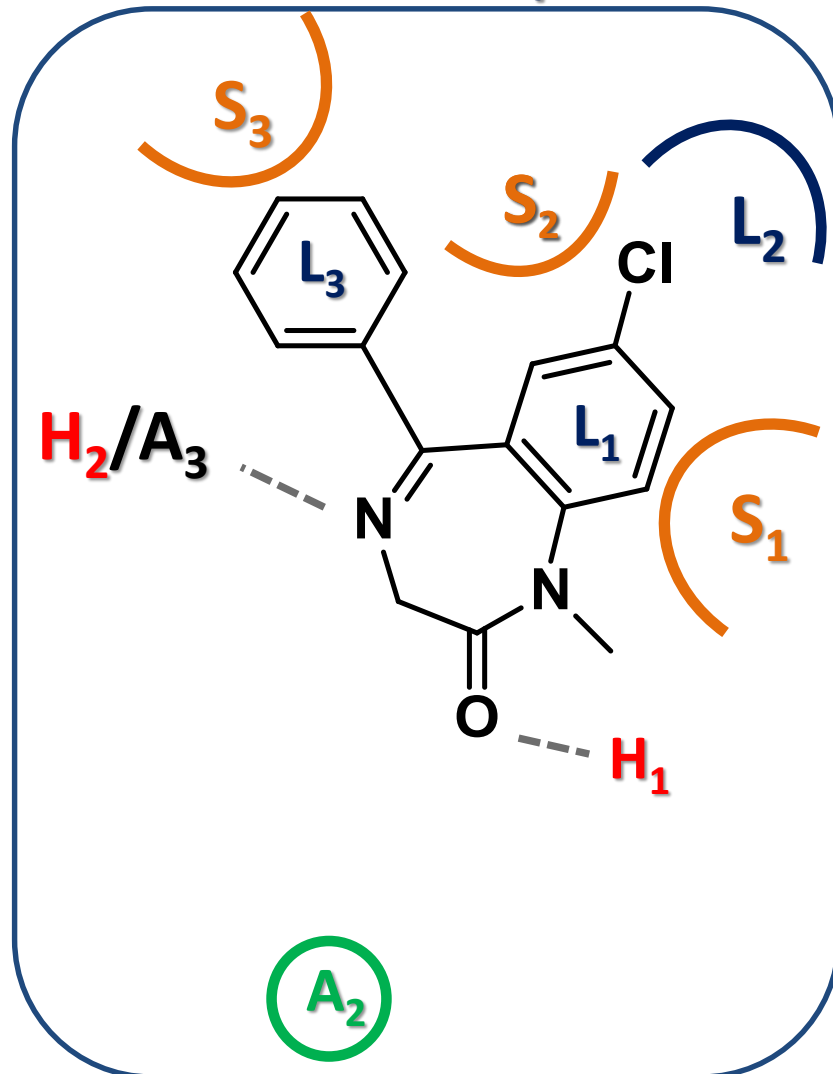
Piridodiindoli



L₁ L₂ L₃
Tasche Lipofile

H₁ e H₂
Siti Donatori Legame H

Benzodiazepine



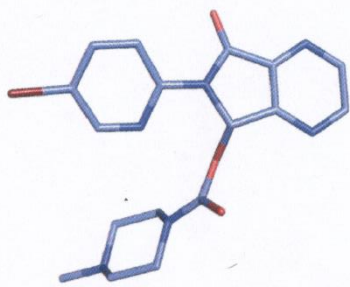
S₁ S₂ S₃
Zone di Ingombro Sterico

A₂
Sito accettore Legame H

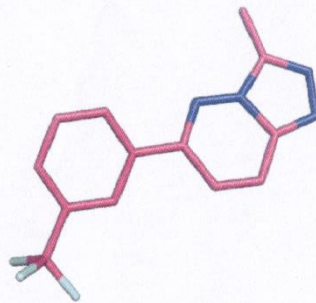
Benzodiazepine e derivati: Attività Farmacologiche

Legante con attività di	Efficacia	Esempi	Effetto/i
Agonista Pieno	++	Benzodiazepine Zopiclone Zolpidem ZK-93423	Ansiolitici Sedativi Anticonvulsivanti Ipnoinducenti Miorilassanti centrali
Agonista Parziale	+	CGS-9886 CL-218872 ZK-91296 Abecarnil	Ansiolitici Anticonvulsivanti
Antagonista	0	Ro 15-1788 Flumazenil CGS-9895 ZK-93426	Antagonisti di tutti gli effetti degli agonisti e degli agonisti inversi, pieni o parziali
Agonista inverso parziale	-	FG-7142 CGS 8216 Ro 15-305	Ansiogeni Proconvulsivanti "Analettici"
Agonista inverso pieno	--	B-CCM DMCM	Ansiogeni Proconvulsivanti "Analettici"

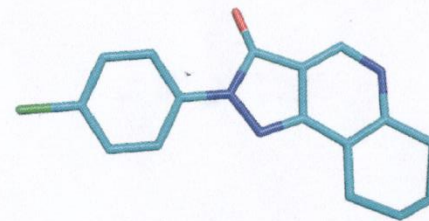
Benzodiazepine e derivati: strutture 3D



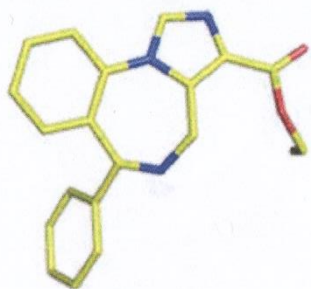
Zopiclone



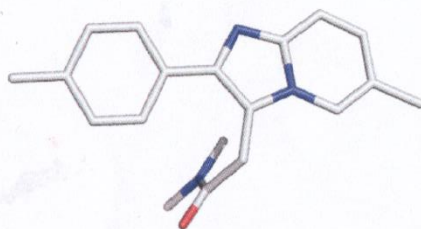
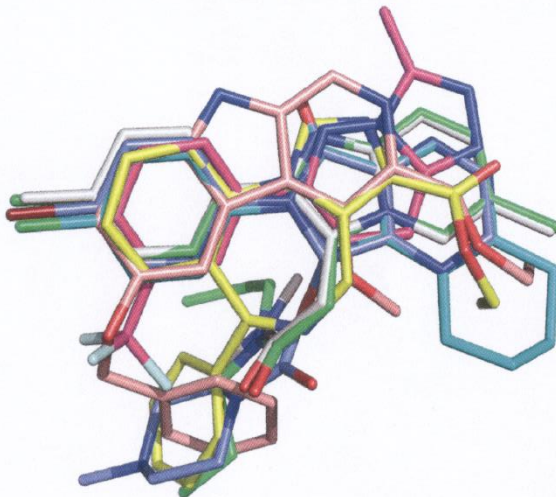
CL218,872



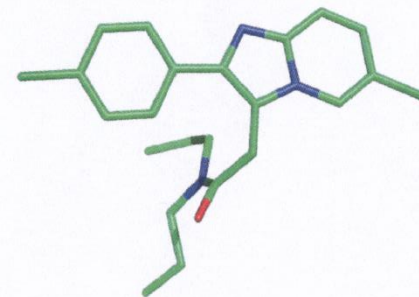
CGS-17867A



Ro15-1624^a

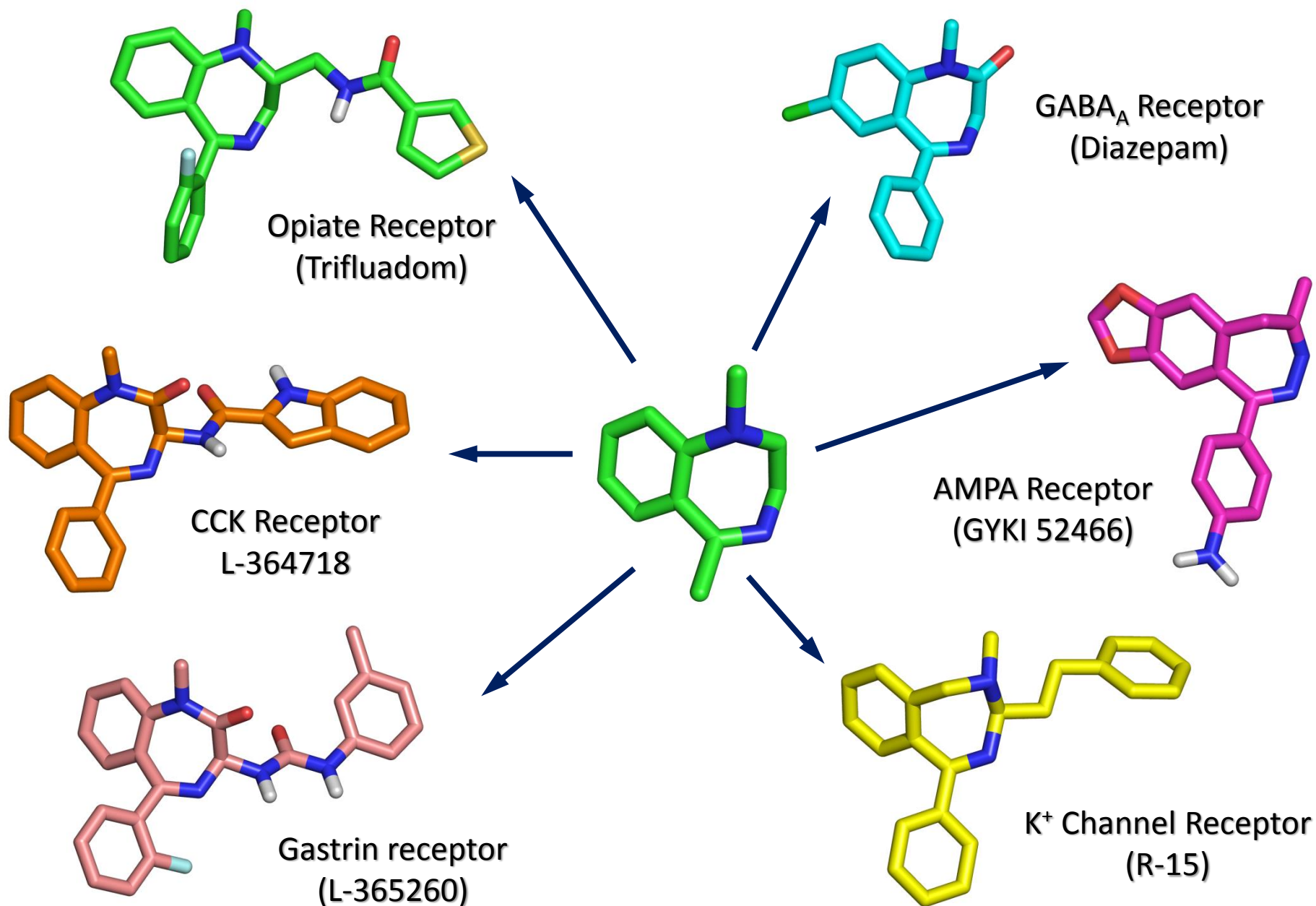


Zolpidem



Alpidem

Benzodiazepine come «strutture privilegiate»

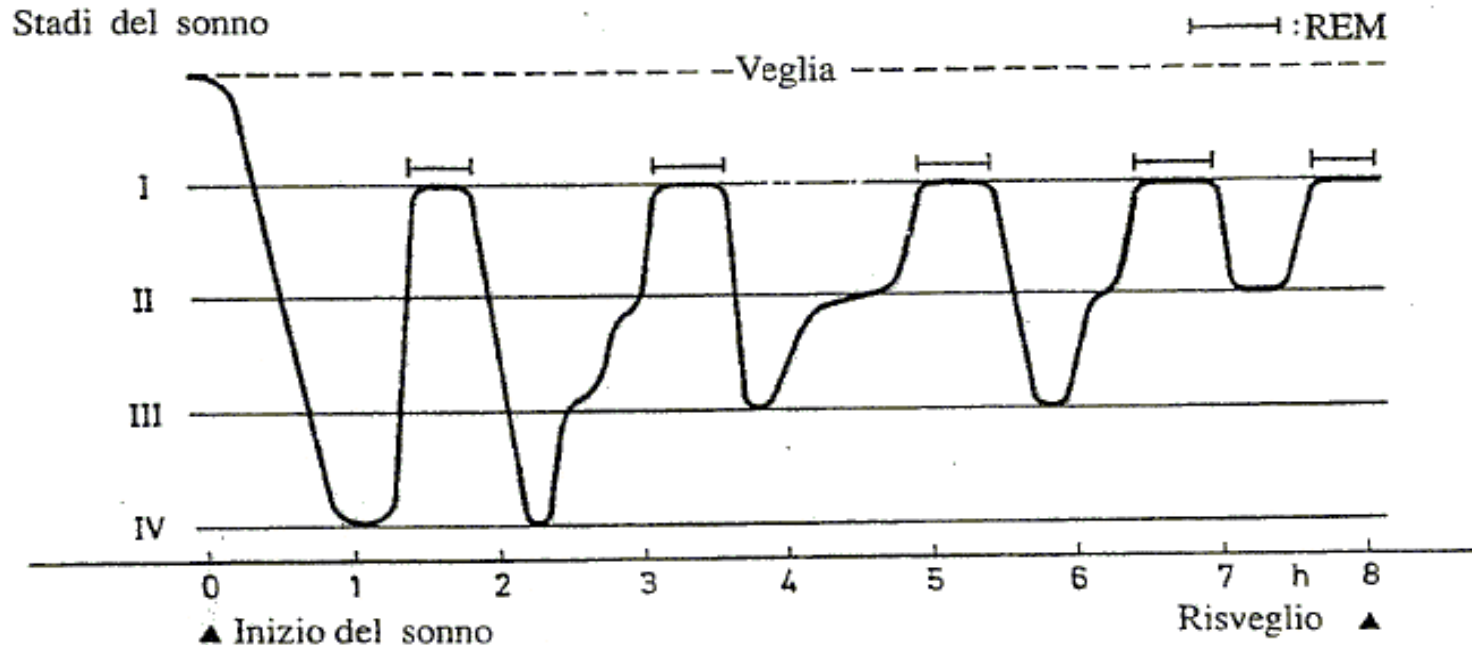


Sonno

Stato di riposo fisico e psichico, con periodica sospensione dello stato di coscienza, durante la quale l'organismo recupera energia

Fasi del Sonno

Sonno **ortodosso** o sincronizzato Sonno **paradosso** o desincronizzato
NREM (non-REM) **REM** ("Rapid-Eye-Movement")



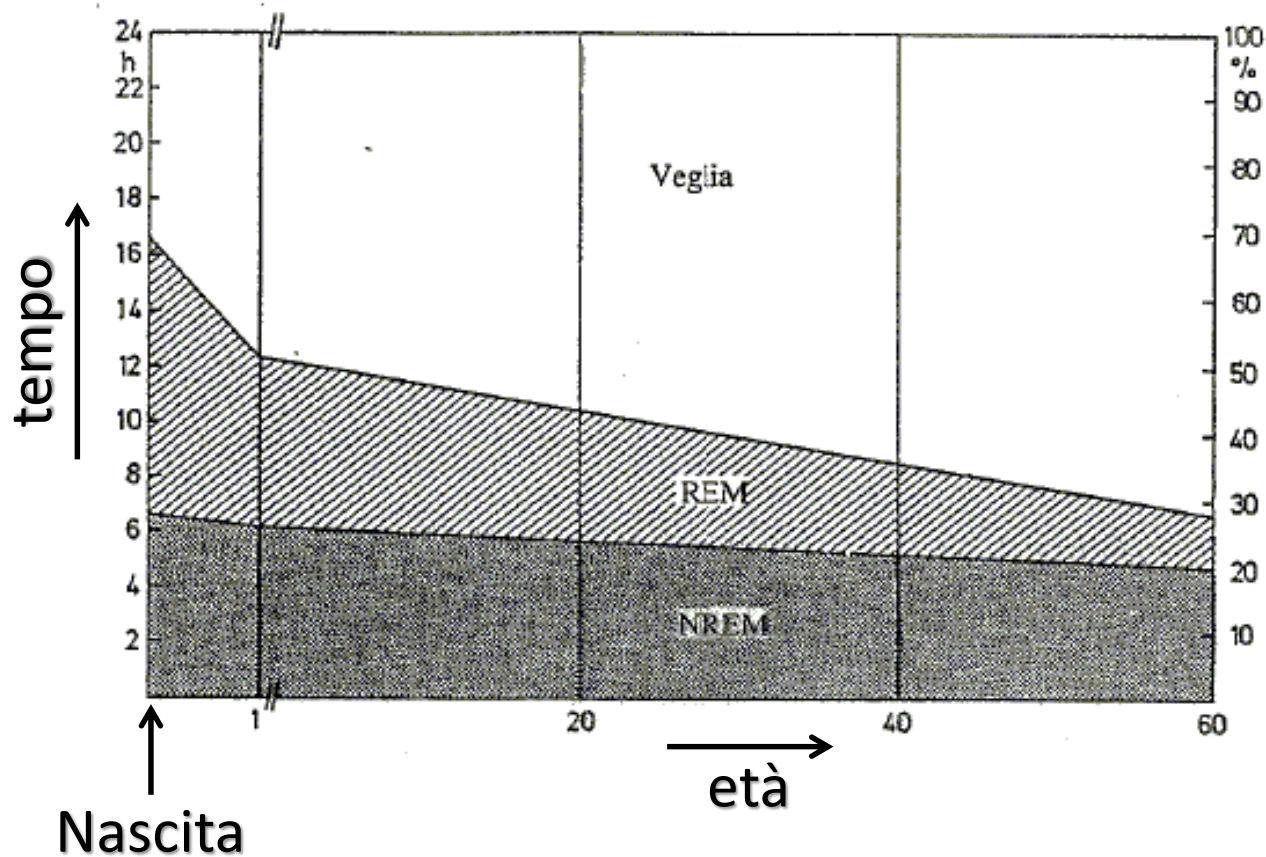
Fasi del Sonno: Caratteristiche

Sonno **ortodosso** o sincronizzato
NREM (non-REM)

Sonno **paradosso** o desincronizzato
REM (“Rapid-Eye-Movement”)

Parte di tempo di sonno totale (adulti)	Sonno ortodosso 70-75%	Sonno paradosso 25-35%
Frequenza EEG	Bassa	Alta
Attività onirica	Molto bassa	Elevata
Movimento del corpo	Raro	Frequente
Movimento degli occhi	Nulla	Veloce
Cuore, circolazione, respiro	Attività limitata	Simile a quello dello stato di veglia anche se con movimenti inibiti
Effetto rigeneratore	Del corpo	In modo particolare del cervello
Incremento dell'irrorazione sanguigna	A livello periferico	A livello cerebrale
Tono muscolatura	Forte	Debole

Fasi del Sonno: Caratteristiche

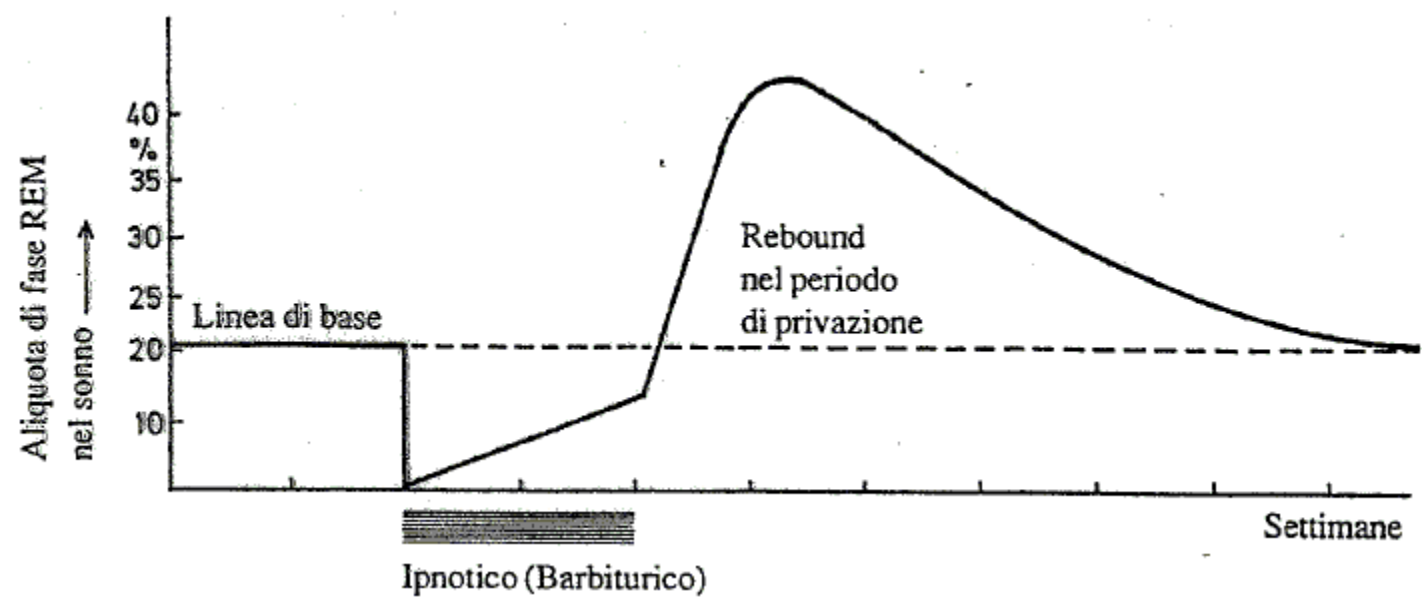


- Fase **NREM** → rimane pressoché costante
- Fase **REM** → diminuisce all'aumentare dell'età, di conseguenza diminuisce la durata del sonno totale (aumento relativo della parte NREM rispetto alla REM)

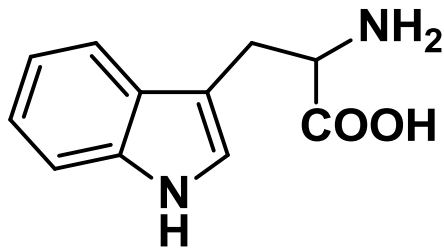
Fasi del sonno e Farmaci ipnotici

Il sonno farmacologico, indotto o forzato dagli ipnotici altera il profilo del sonno fisiologico

- **REM-deficit:** riduzione o accorciamento fase REM
- **Effetto Rebound (specialmente dopo uso prolungato):** sonno agitato, incubi, disturbi vegetativi, insonnia dovuta ad un aumento della quota di sonno REM per riequilibrare il deficit di REM



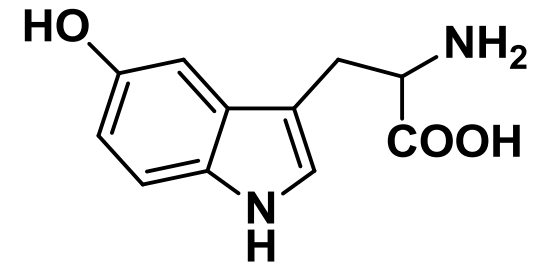
Biosintesi Melatonina



Triptofano



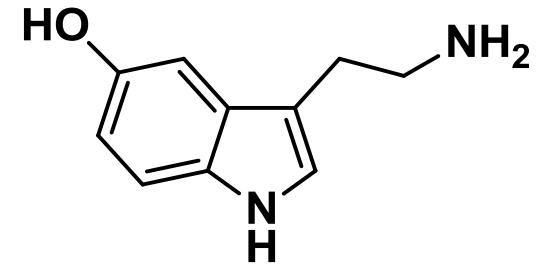
*Triptofano
Idrossilasi*



5-Idrossitriptofano



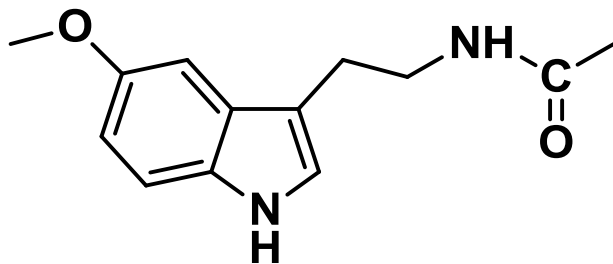
*5OH-triptamina
decarbossilasi
(piridossalfosfato)*



Serotonina

← *N-acetiltrasferasi*

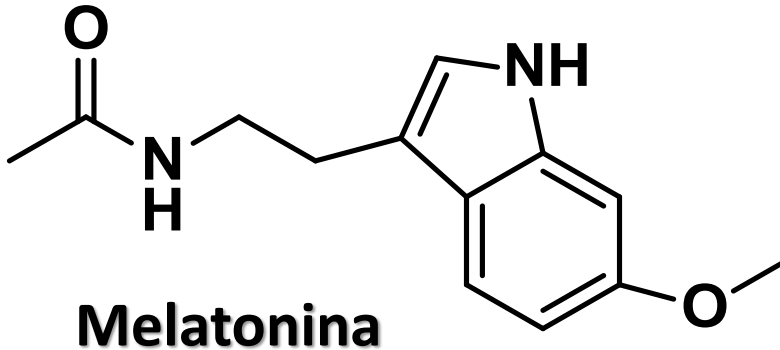
*Idrossiindolo-O-
metiltrasferasi*



Melatonina

Farmaci Ipnotici

Agonisti Recettore Melatonina

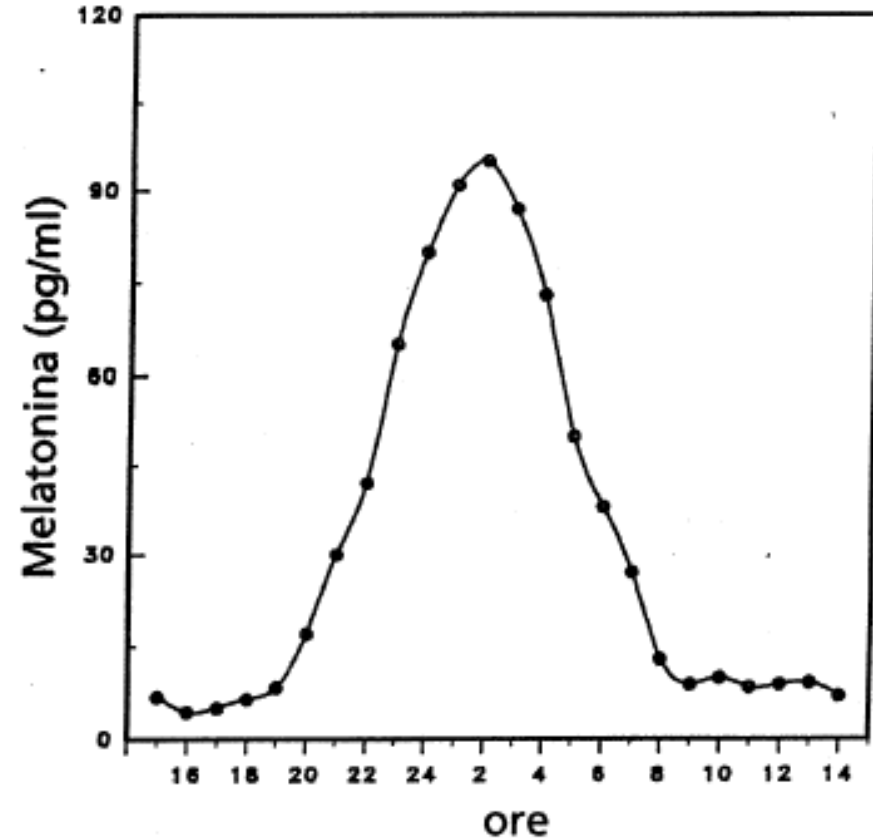


Ormone prodotto dalla ghiandola pineale (epifisi)

Agisce sull'Ipotalamo



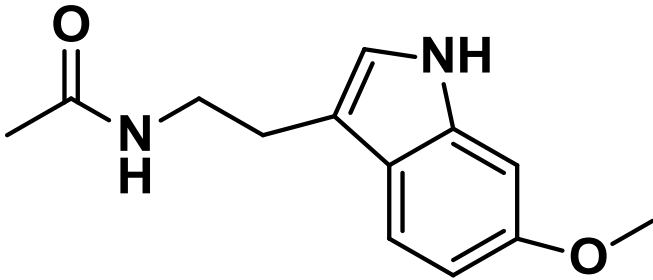
**Regola il Ritmo
Sonno-Veglia**



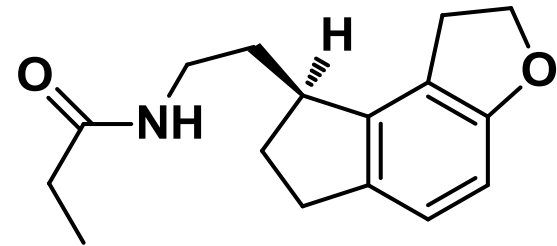
Concentrazione plasmatica della melatonina in un soggetto adulto

Farmaci Ipnotici

Agonisti Recettore Melatonina

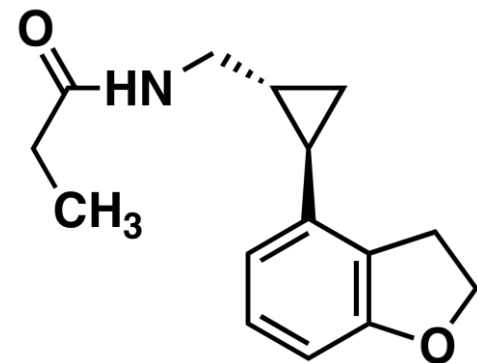


Melatonina



Ramelteon

- **Agonisti recettori M1 e M2 della melatonina**
- **Applicazioni terapeutiche:**
 - Insonnia
 - Cura dei sintomi associati al *jet lag*



Tasimelteon