Farmaci Attivi sul Sistema Nervoso Simpatico

SISTEMA NERVOSO

CENTRALE
encefalo + midollo spinale

PERIFERICO
nervi cranici + nervi spinali

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO O VEGETATIVO
risposte involontarie

SISTEMA NERVOSO SOMATICO
risposte volontarie

SIMPATICO
Risposte di attacco e fuga

PARASIMPATICO
Riposo, recupero e digestione

Sistema Nervoso Autonomo

INNERVAZIONE SIMPATICA MIDOLLARE DEL SURRENE

SIMPATICO

PARASIMPATICO

Neuroni pre-gangliari

Neuroni pre-gangliari

Acetilcolina

Acetilcolina

Acetilcolina

Midollare del surrene

Neuroni post-gangliari

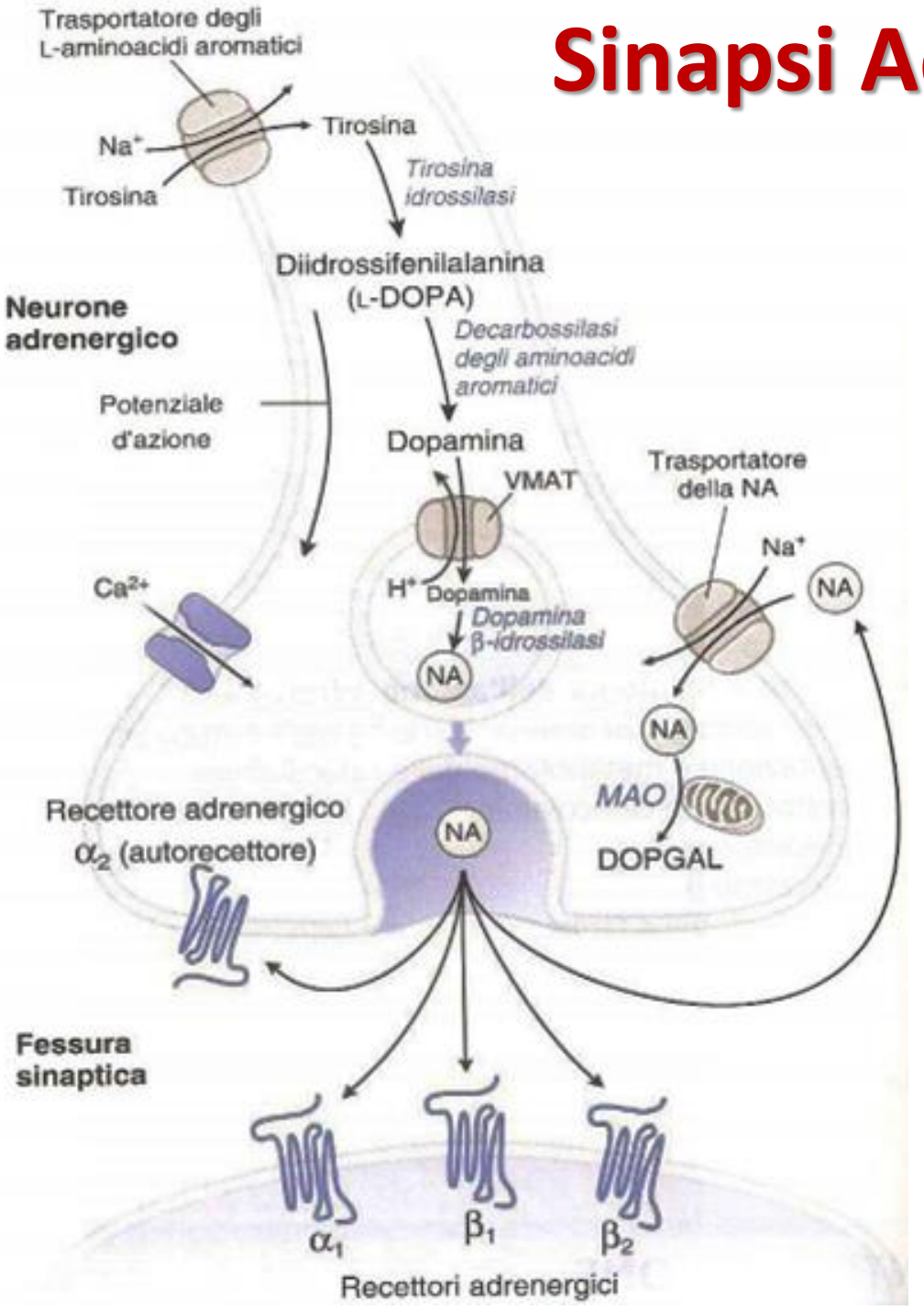
Adrenalina nel sangue

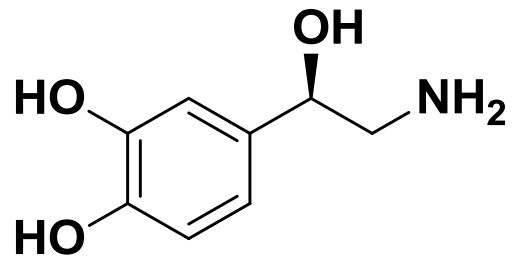
Noradrenalina

Acetilcolina

ORGANI EFFETTORI

Sinapsi Adrenergica

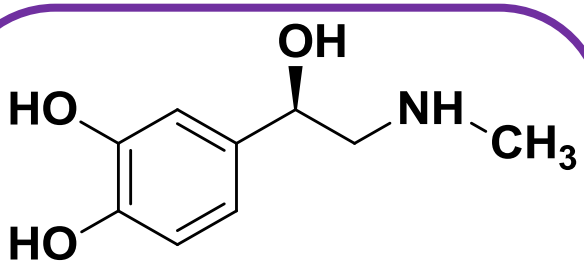




Noradrenalina

↓

Mediatore Sinaptico

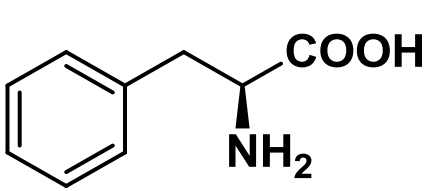


Adrenalina

↓

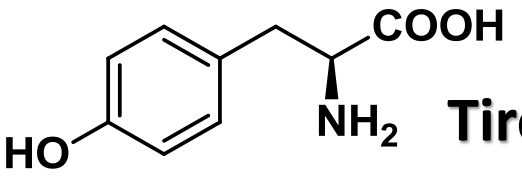
Ormone rilasciato dalle Ghiandole Surrenali

Biosintesi delle Catecolammine



Fenilalanina

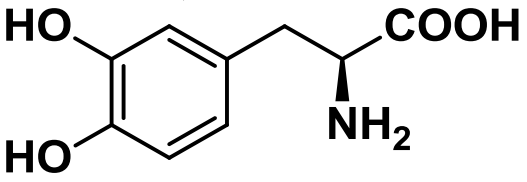
Fenilalanina idrossilasi



Tirosina

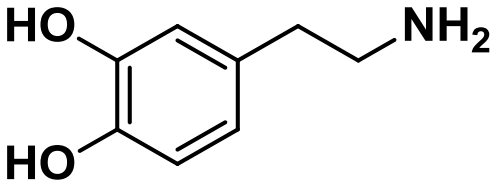
Tirosina idrossilasi

DOPA

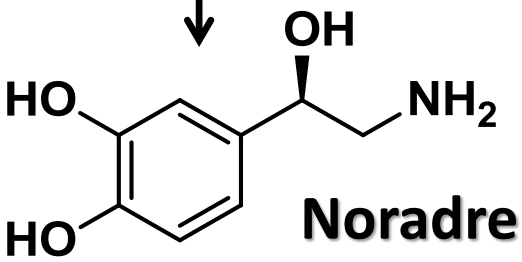


DOPA decarbossilasi

Dopamina

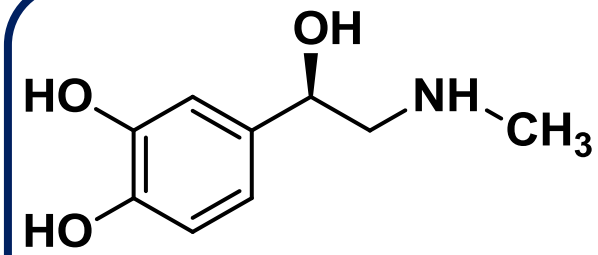


Dopamina β-idrossilasi



Noradrenalina

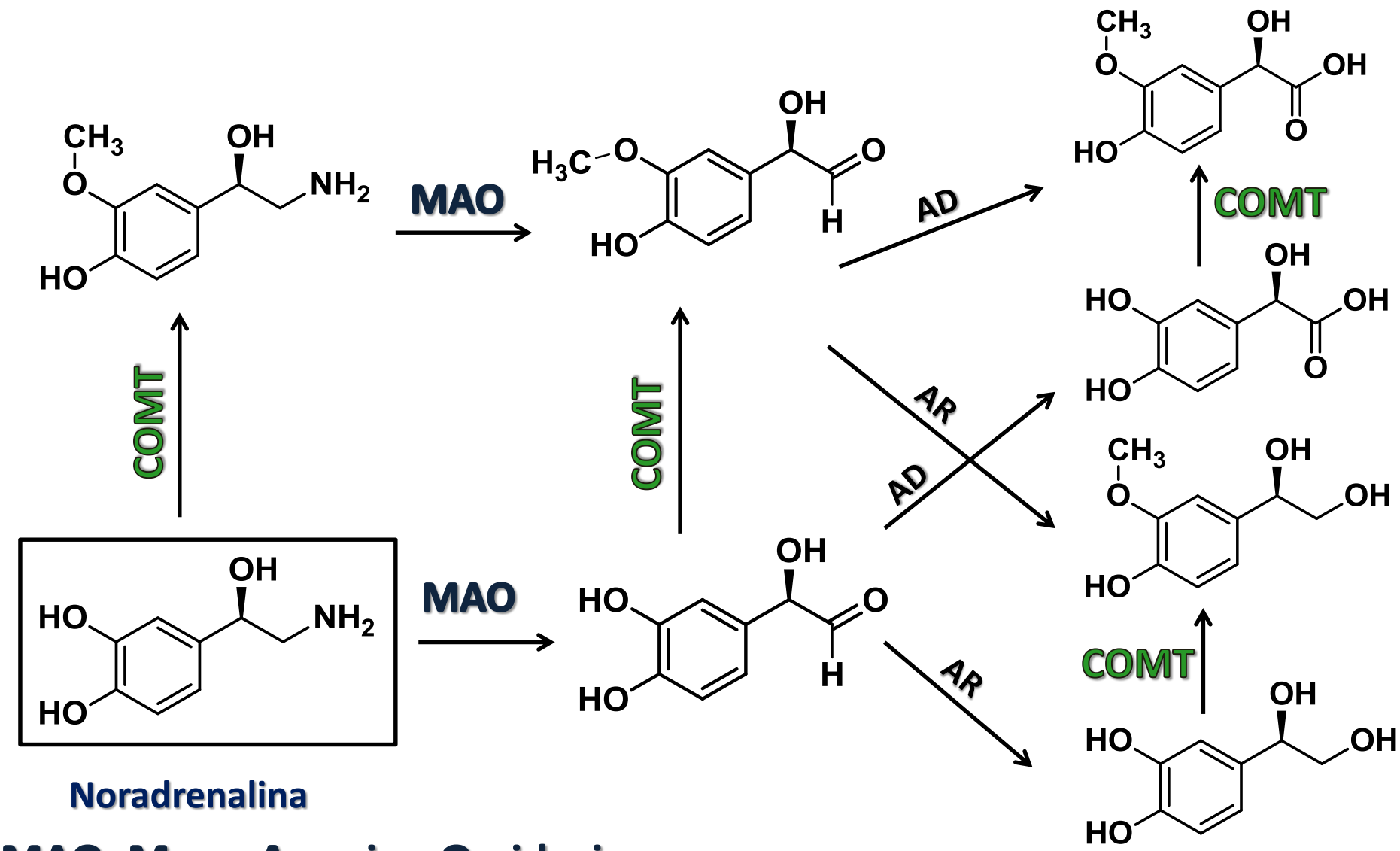
Ghiandole Surrenali



Feniletanolamina N-metiltransferasi

Adrenalina

Metabolismo Noradrenalina



MAO: Mono Ammino Ossidasi

COMT: Catecolo O-MetilTransferasi

AR: Aldeide Reduttasi

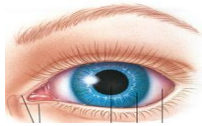
AD: Aldeide Deidrogenasi

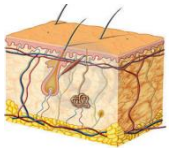
Attivazione Simpatica

Salivazione
Poca, viscosa

SNC
↑ Reazione
↑ Vigilanza

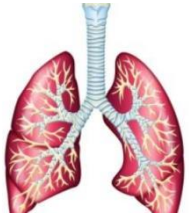
Occhi
Dilatazione pupille





Pelle
Sudorazione

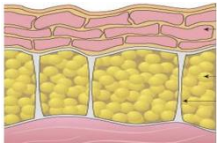
Cuore
↑ Velocità
↑ Forza
↑ Pressione Sanguigna



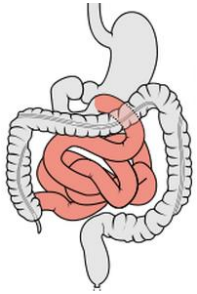
Bronchi
Dilatazione

Fegato
Glicogenolisi
Rilascio di glucosio

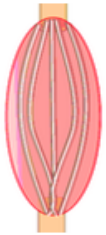
Tessuto Adiposo



Lipolisi,
Liberazione acidi grassi

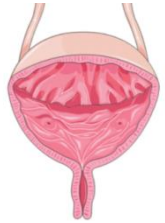


Tratto Gastrointestinale
↓Peristalsi
↑Tono sfinteri
↓Flusso sanguigno



Muscolo scheletrico
↑Flusso sanguigno
↑Glicogenolisi

Vescica
↑Tono sfintere
↓Tono muscolo detrusore



Recettori Adrenergici: Sistemi Effettori

Recettore Adrenergico	Proteina G	Effettori
β_1	G_s	↑ adenilato ciclasi ↑ canali del Ca^{2+} (di tipo L)
β_2	G_s	↑ adenilato ciclasi
β_3	G_s	↑ adenilato ciclasi
α_1	G_q G_q G_q, G_i/G_o G_q	↑ fosfolipasi C ↑ fosfolipasi D ↑ fosfolipasi A_2 ? ↑ canali del Ca^{2+}
α_2	$G_{i\ 1,2\ o\ 3}$ G_i(subunità βγ) G_o ?$G_{i/o}$	↓ adenilato ciclasi ↑ canali del K^+ ↓ canali del Ca^{2+} (di tipo L ed N) ↑ fosfolipasi C e fosfolipasi A_2

Recettori Adrenergici: Localizzazione e Risposta

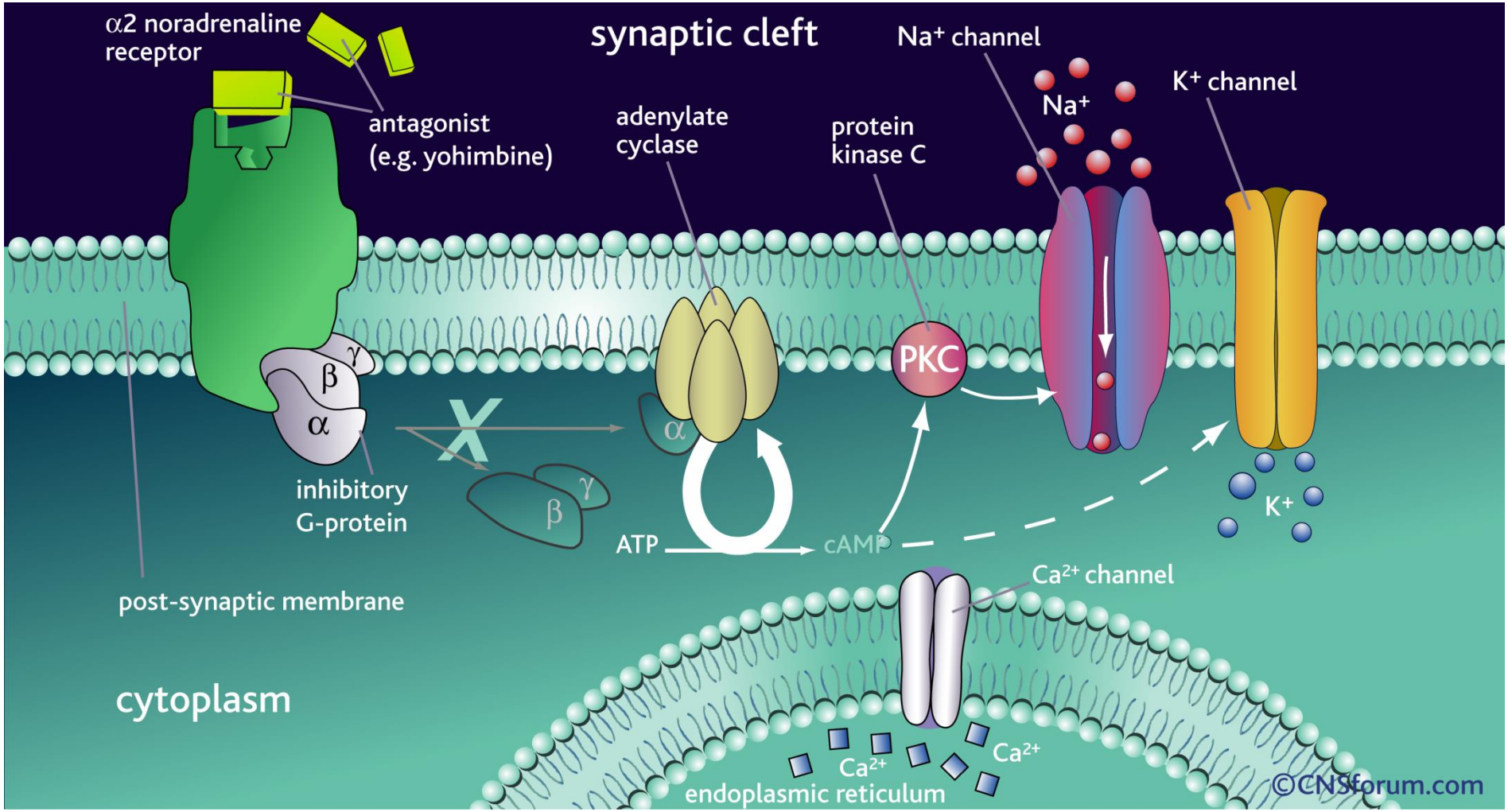
Recettore	Tessuto	Risposta
α_1	***Muscolo radiale dell'iride***	Contrazione (midriasi)
	Muscolatura liscia vasale	
	Arteriole: coronarie,cerebrali,polmonari,apparato digerente,renali, cute e mucose	Contrazione
	Vene	Contrazione
	Muscolatura liscia organi	
	Stomaco	
	Intestino: pareti	Rilassamento
	sfinteri	Rilassamento
	Tratto genitourinario	Contrazione Contrazione
	Fegato	Glicogenolisi Gluconeogenesi
	SNC	Stato di veglia Secrezione ACTH, LH

Recettori Adrenergici: Localizzazione e Risposta

Recettore	Tessuto	Risposta
α_2	**Terminali nervosi**:	
	Catecolaminergici	Inibizione liberazione NA
	Gangli intramurali	Inibizione liberazione Ach
	dello stomaco	
	Muscolatura liscia vasale	
	Arteriole:	Contrazione
	coronarie, pelle e mucose renali	
	Muscolatura lisca organi	
	Stomaco	Rilassamento
	Intestino	Rilassamento
	Rene	
	Tubuli prossimali	Diminuzione escrezione di Na^+, K^+, Cl^-
	Pancreas cellule β	Diminuzione secrezione insulina
	Piastrine	Aggregazione
	SNC	Aumento ingestione cibo
		Aumento secrezione GH

Trassmissione Adrenergica

Recettore α_2



Recettori adrenergici: Localizzazione e Risposta

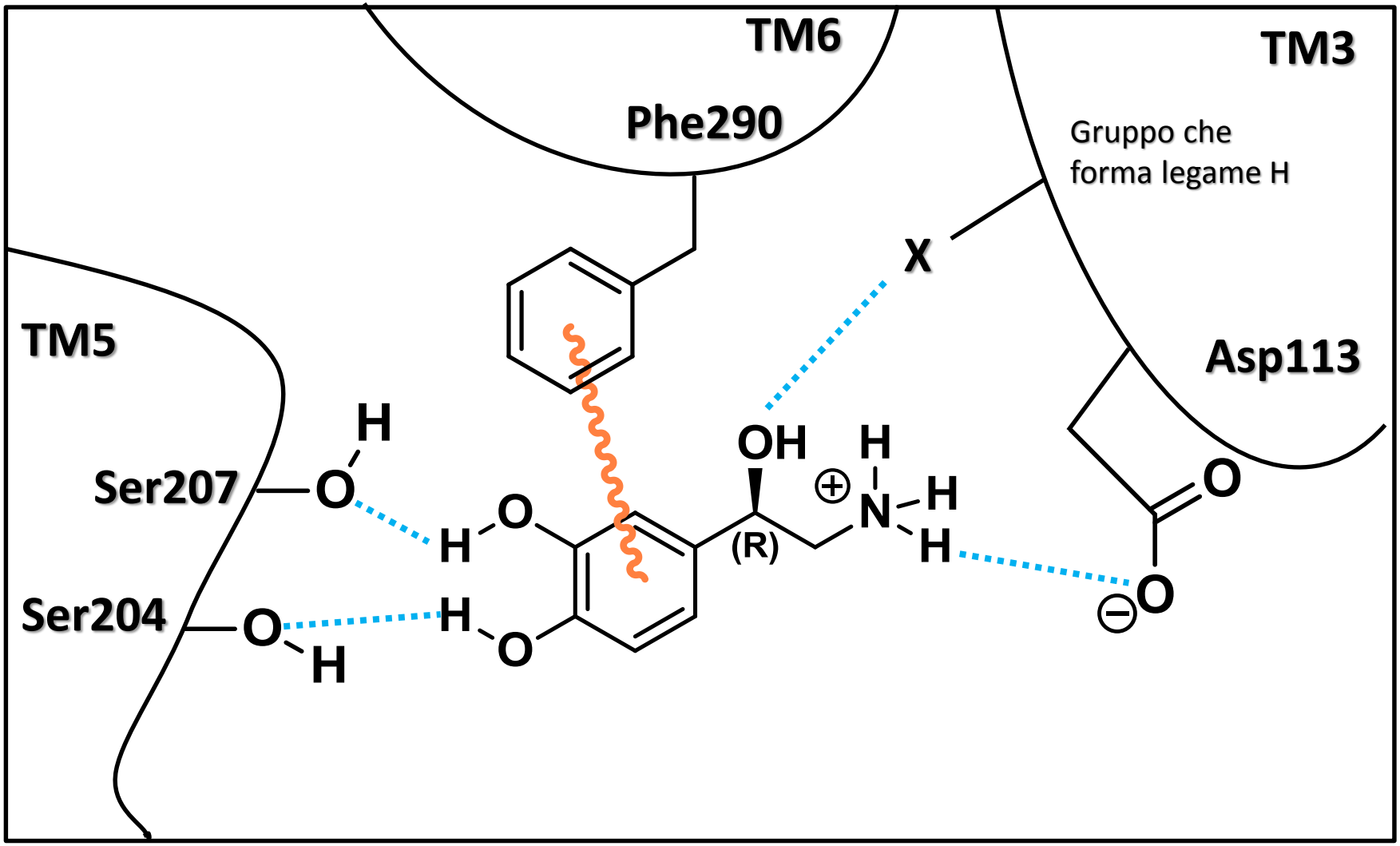
Recettore	Tessuto	Risposta
β_1	***Cuore***	
	nodo SA	Aumento frequenza
	atrio	Aumento contrattilità
	nodo AV	Aumento velocità di conduzione
		Aumento automatismo
	Hiss-Purkinje	Aumento velocità di conduzione
		Aumento automatismo
	Ventricolo	Aumento contrattilità, aumento velocità di conduzione
		Aumento automatismo
	Rene	
	Apparato juxraglomerulare	Aumento secrezione renina

Recettori Adrenergici: Localizzazione e Risposta

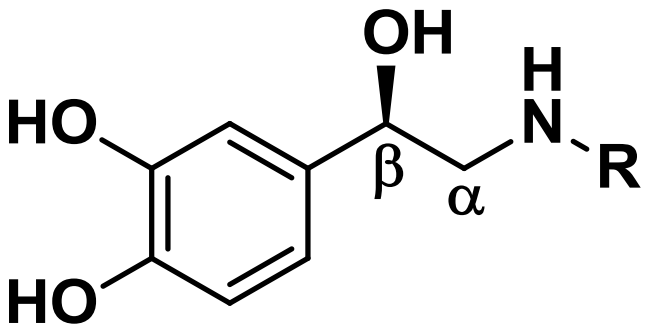
Recettore	Tessuto	Risposta
β_2	***Muscolatura liscia vasale***	
	Arteriole: coronarie, muscoli scheletrici, polmonari, gastrointestinali, renali	Rilassamento
	Muscolatura liscia organi	
	Stomaco	Rilassamento
	Intestino	Rilassamento
	Tratto genitourinario	Rilassamento
	Bronchi	Rilassamento
	Muscolatura scheletrica	Glicogenolisi
	Fegato	Glicogenolisi Gluconeogenesi
β_3	***Tessuto adiposo***	Lipolisi

Noradrenalina & Recettori Adrenergici

Modello di Interazione



Selettività Recettoriale: Requisiti minimi



R = H Noradarenalina

R = CH_3 Adrenalina

Recettore	Anello Aromatico	Catena Laterale	Sostituenti sull'azoto
α_1		β-OH (+)	H, CH_3
α_2	Catecolo (++)	α-CH_3 (+) β-OH (+)	H, CH_3
β_1	Catecolo (+)	β-OH (++)	H, CH_3, fino ad un **isopropile**
β_2		β-OH (++)	CH_3, fino ad un ***t*-butile**
β_3		β-OH (++)	Sono tollerati sostituenti grandi

(++) indica sostituenti necessari per un' attività agonista farmacologicamente significativa
(+) indica sostituenti che, sebbene non sempre presenti, esaltano l'attività agonista

Agonisti Adrenergici

DIRETTI

INDIRETTI

- Induzione rilascio di NA da parte delle vescicole trasportatrici
- Inibizione della ricaptazione di NA
- Inibizione biodegradazione NA

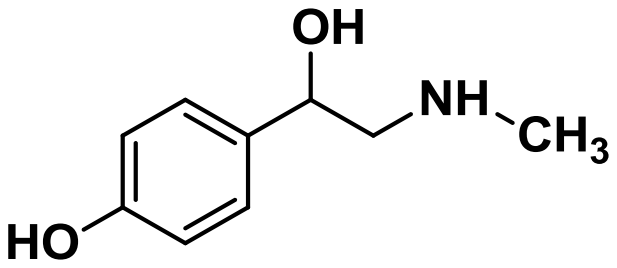
MISTI

Agonisti Adrenergici Diretti

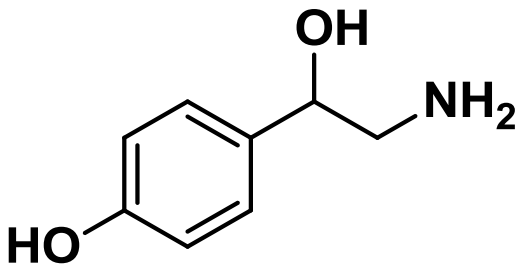
α-Agonisti

- β- Feniletilammine
- Imidazoline
- Guanidine

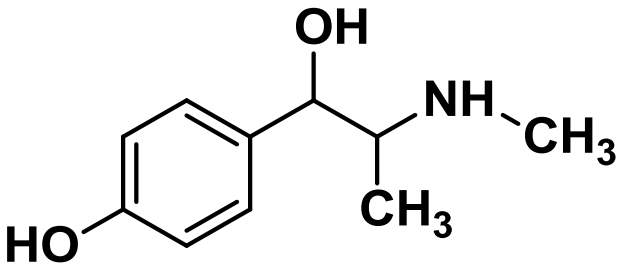
α-Agonisti Diretti: β-Feniletilammine



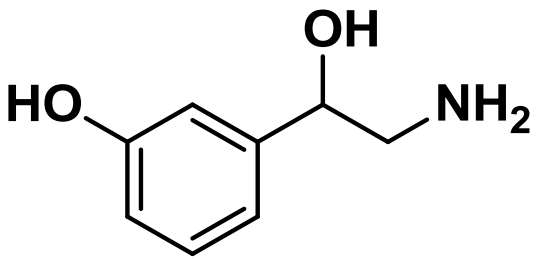
Sinefrina



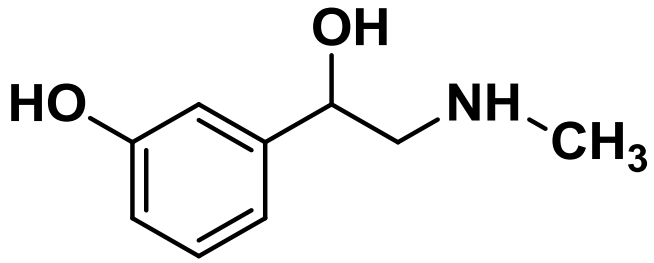
Octopamina



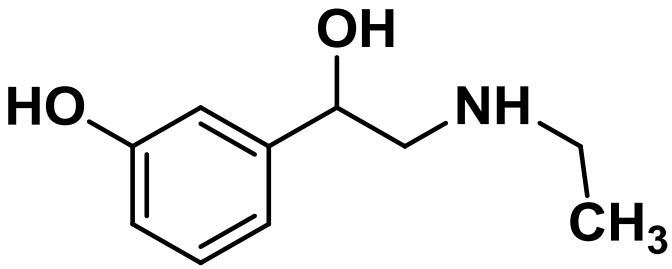
Oxilofrina



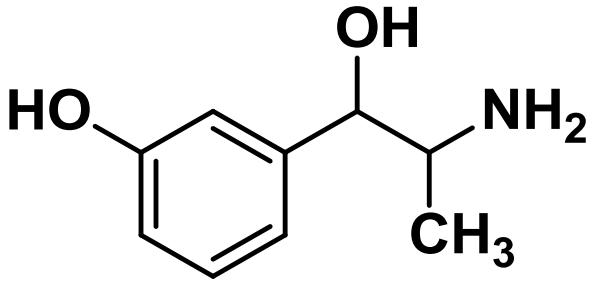
Norfenefrina



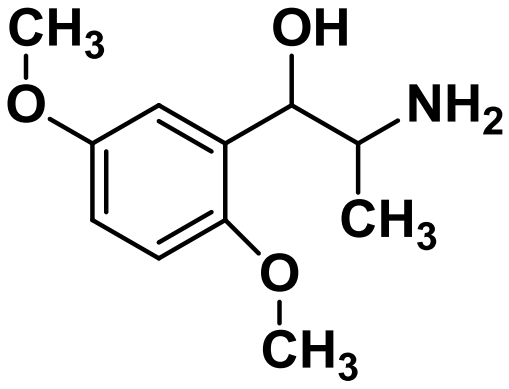
Fenilefrina



Etilefrina

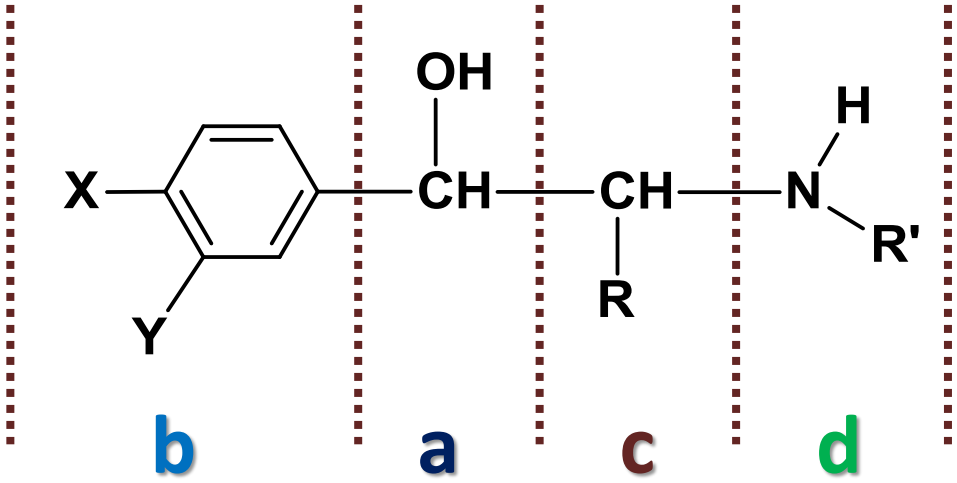


Metaraminolo



Metoxamina

β-Feniletilammine: SAR



a - attività derivato (***R***)-OH **>** attività derivato (***S***)-OH ≈ derivato desossi

b
- **Catecolo** importante per l'attività, particolarmente α_2
- tra i monofenolici il derivato con -OH in meta è il più potente
- **X = Y = H** il composto è un agonista molto blando
- **Y = SO_2NH_2** l'attività α_1 è mantenuta

c - **R = CH_3** si ha ↓ attività α_1 e ↑attività α_2

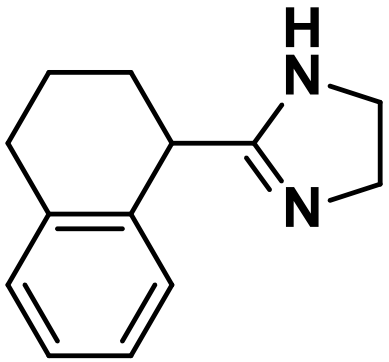
↑selettività α

d - **R'=** $-NH_2$; $-NH-CH_3$; $-NH-C_2H_5$; $-NH-CH-(CH_3)_2$; $-NH-C(CH_3)_3$

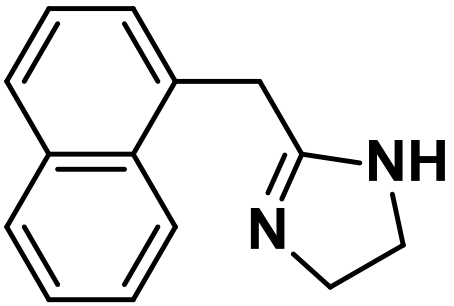
↑selettività β

α_1-Agonisti Diretti: Imidazoline

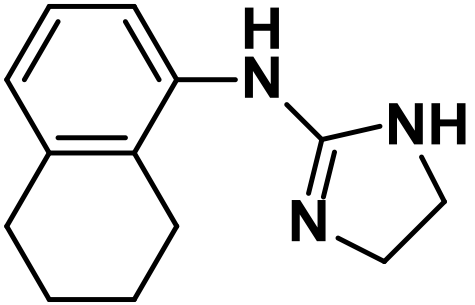
Imidazoline ad azione ***periferica*** (decongestionanti nasali)



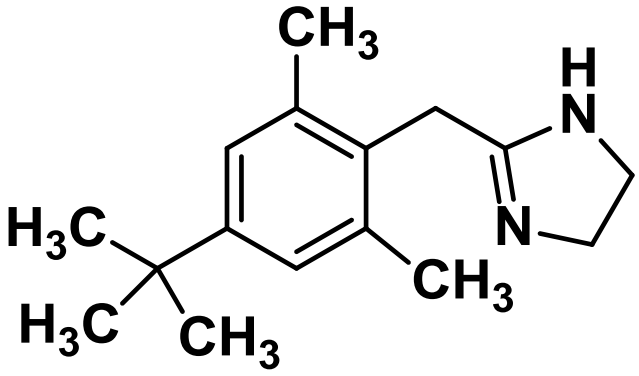
Tetraidrozolina



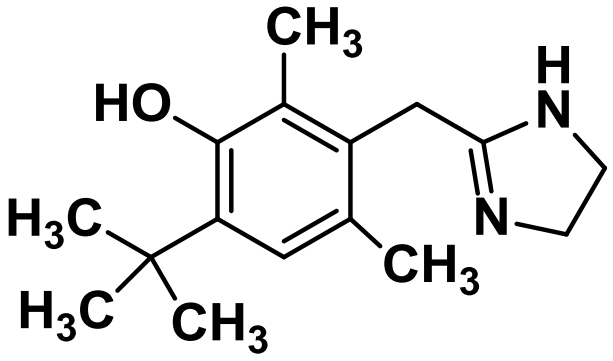
Nafazolina



Tramazolina



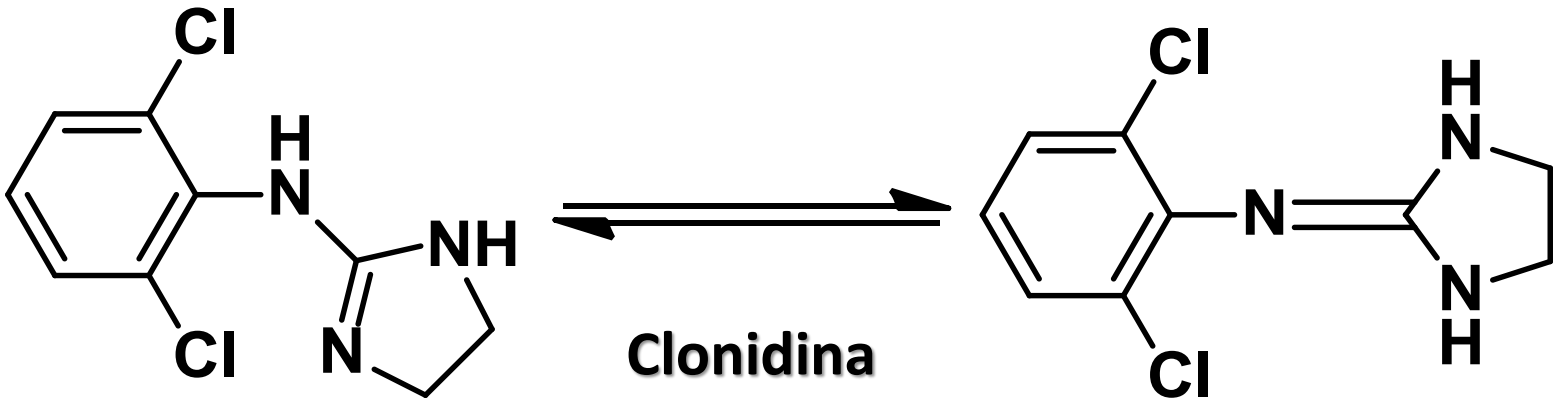
Xilometazolina



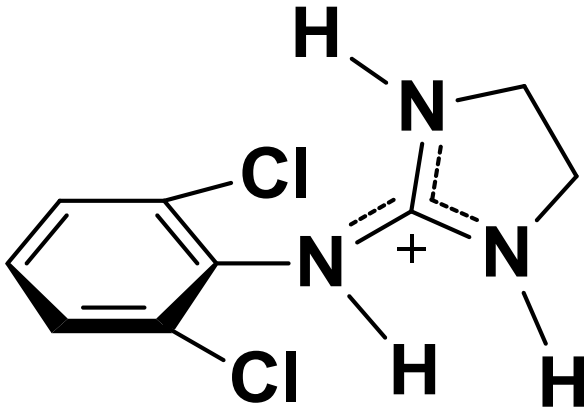
Ossimetazolina

α_2-Agonisti Diretti: Imidazoline

Imidazoline ad azione ***centrale*** (antipertensivi)



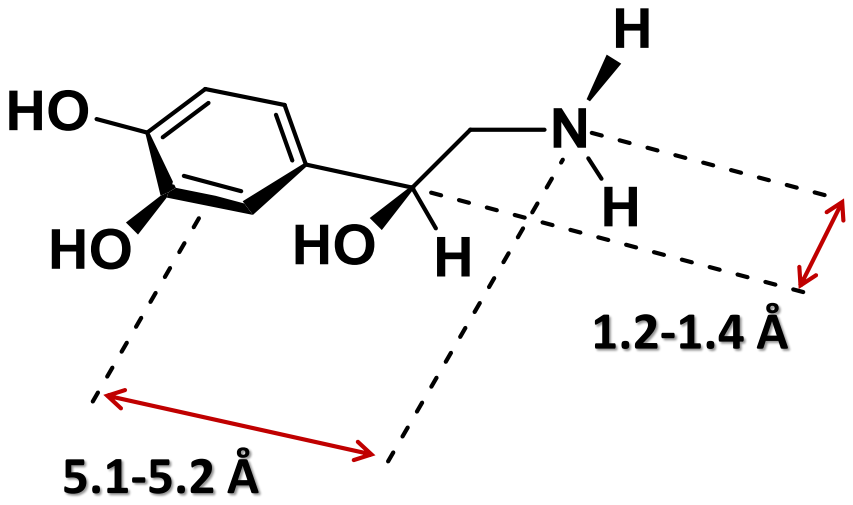
Clonidina



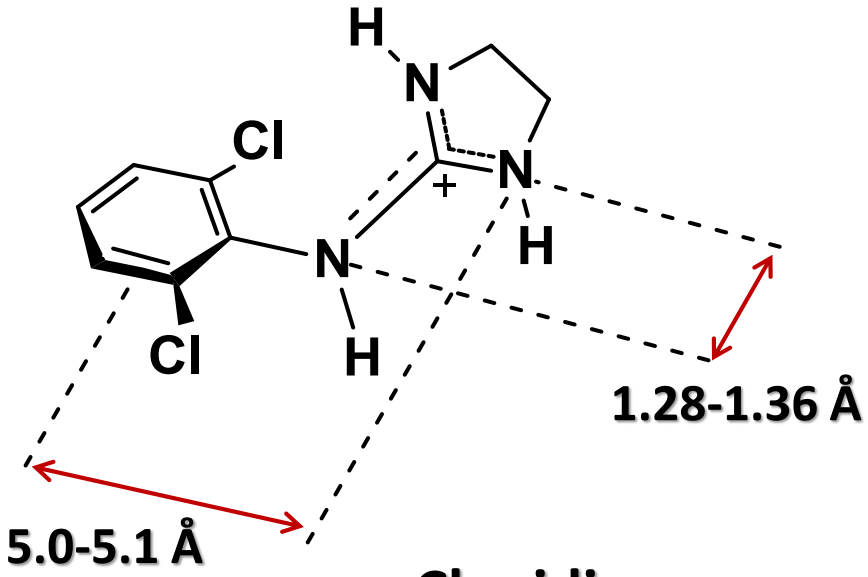
Clonidina Protonata

α_2-Agonisti Diretti: Imidazoline

Distanze critiche ai fini dell'attività α-agonista



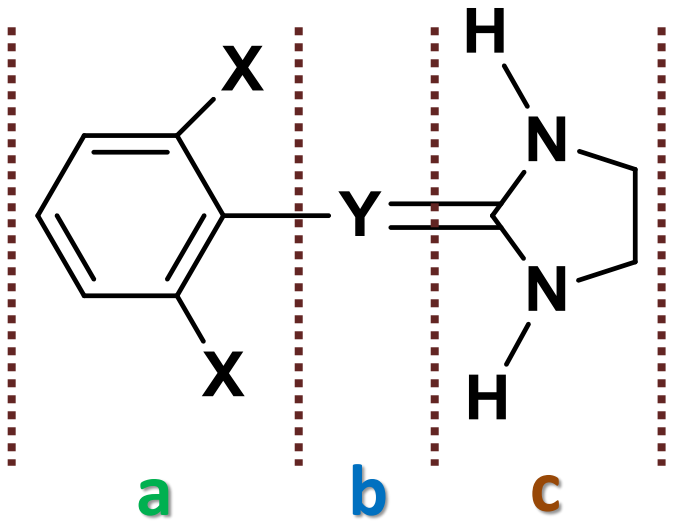
Noradrenalina



Clonidina

Nella clonidina la presenza di due sostituenti in *orto* sul fenile ne impedisce la libera rotazione «costringendolo» ad assumere la conformazione bioattiva

Imidazoline: SAR



a - anello aromatico deve portare almeno un **sostituente in orto**: i composti più attivi sono i 2,6-dialogenati, **Cl > Br > CF_3 >> F**

- eventuali sostituzioni in *meta* o *para* danno selettività per il recettore α_1

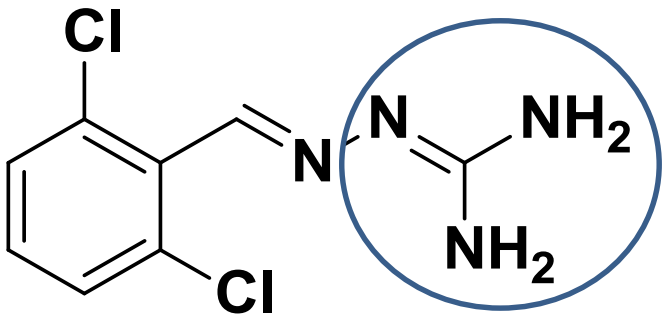
b - **Y = CH_2, S, O, CH_2-NH, NH-NH** o ulteriore allungamento porta a una diminuzione dell'attività ipotensiva centrale (α_2)

- **Y = CH_2** è mantenuta l'attività α_1

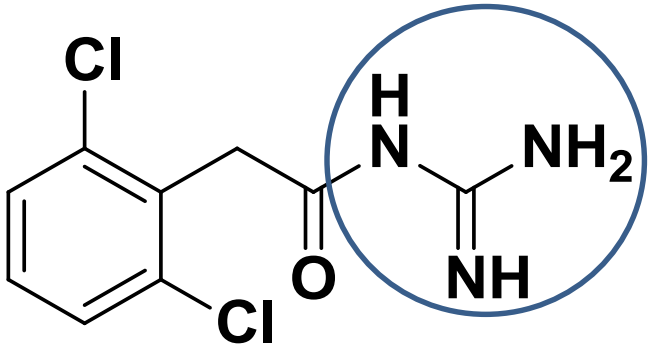
c - **allargamento anello imidazolico** ad un anello a 6 o 7 termini produce una marcata diminuzione dell'attività α_2 e α_1

- sono tollerati altri anelli a cinque termini

α_2-Agonisti Diretti: Guanidine



Guanabenz

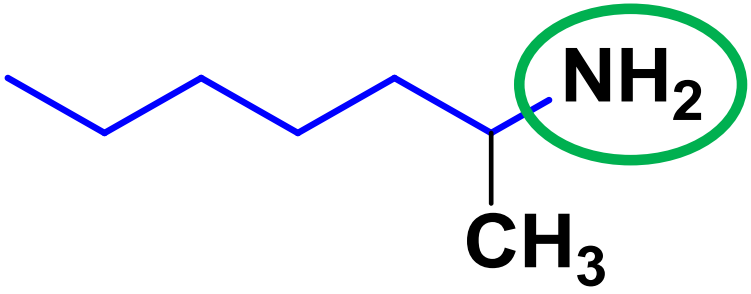


Guanfacina

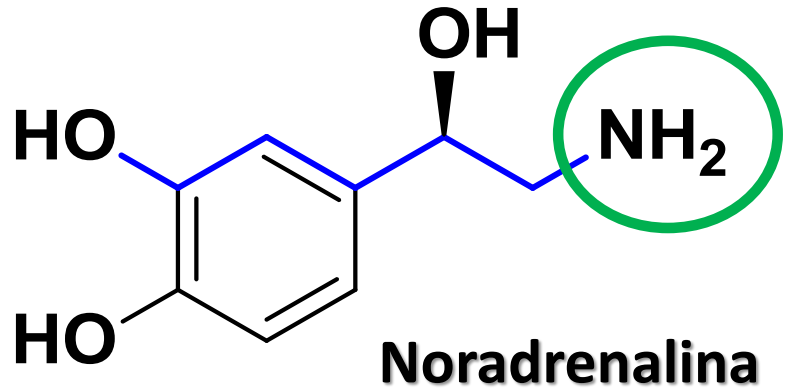
Sono composti analoghi alla Clonidina, ma privi del ciclo imidazolinico

Azione centrale α_2-agonista

α_1-Agonisti Diretti: altri derivati



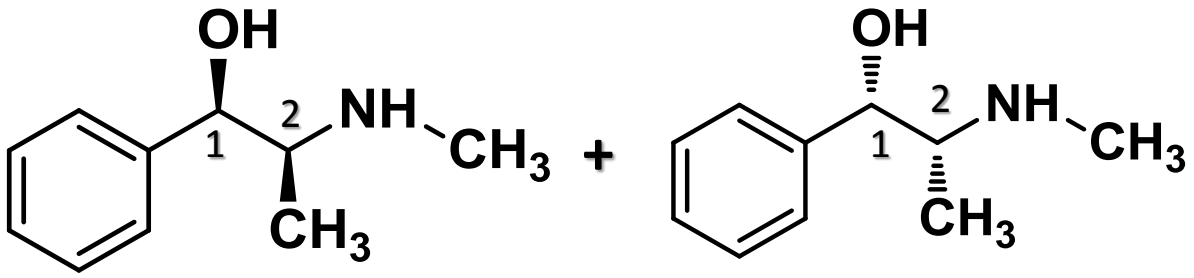
Tuaminoeptano



Noradrenalina

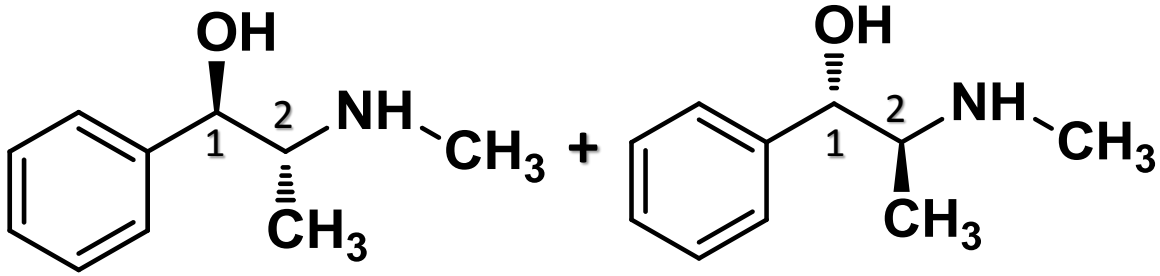
- Del farmacoforo della Noradrenalina è presente solo il gruppo amminico primario, protonato a pH fisiologico
- La selettività α_1 è di tipo farmacocinetico (somministrazione locale)
- Utilizzato come decongestionante nasale

α-Agonisti ad azione Mista



1R:2S **Efedrina** **1S:2R**

Ephedra



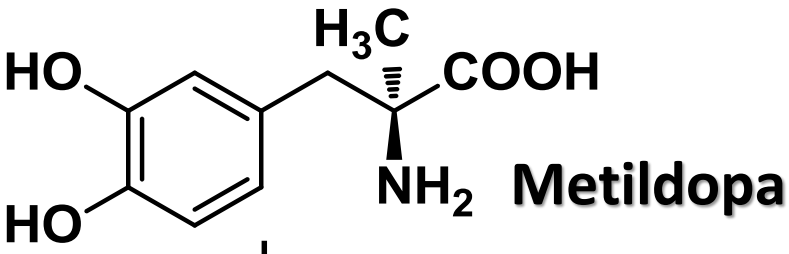
1R:2R **Pseudoefedrina** **1S:2S**

- **(*R*)-OH** → agonista pieno adrenergico
- **(*S*)-OH** → agonista parziale adrenergico

agonista pieno dopaminergico

La Selettività α_1 di questi derivati è di tipo Farmacocinetico

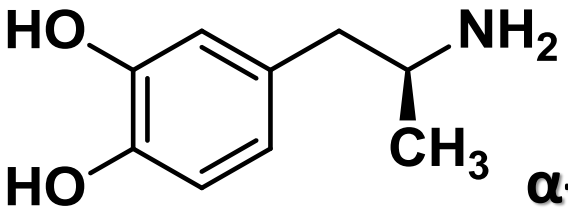
α_2-Agonisti ad azione Mista



Metildopa

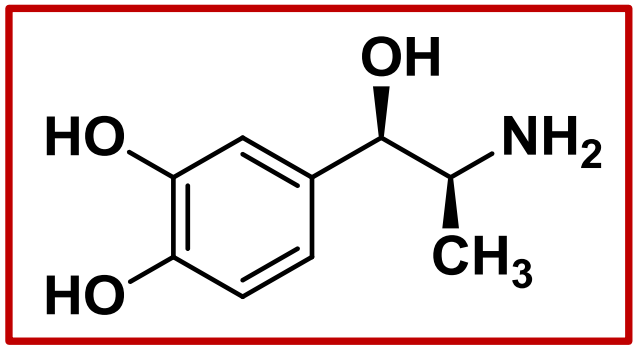
- Riduce il tono adrenergico nel SNP inibendo la DOPA decarbossilasi
- Attraversa la BBB

Decarbossilasi
L-a.a. aromatici



α-Metildopamina

Dopamina
β-Idrossilasi



α-Metilnoradrenalina

- Azione agonista sul recettore α_2 presinaptico
- Effetto ipotensivo

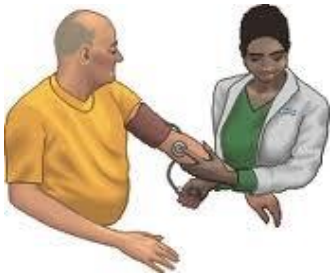
Indicazioni Terapeutiche

α_1-Agonisti

Decongestionanti della mucosa nasofaringea

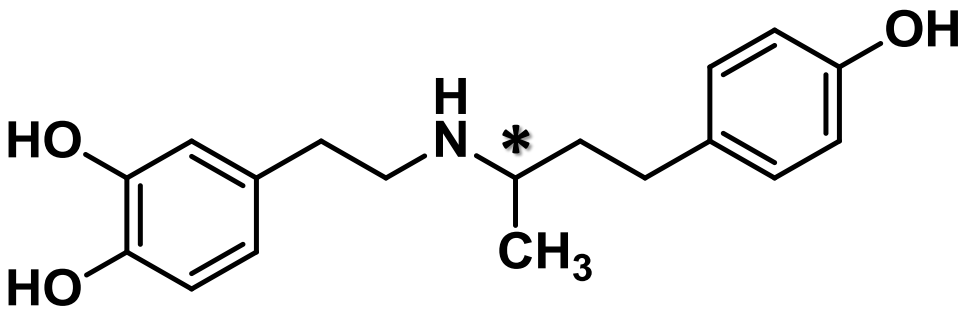
Contrastare crisi ipotensive durante procedure chirurgiche o a seguito di shock

α_2-Agonisti

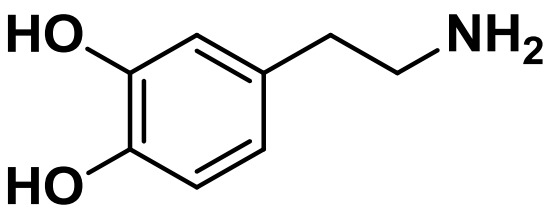


Antipertensivi Centrali

Adrenergici Diretti: β_1-Agonisti



Dobutamina



Dopamina

- **Enantiomero Levogiro (*S*)-(-):** agonista α_1
- **Enantiomero Destrogiro (*R*)-(+):** potente agonista β_1 e debole β_2; antagonista α_1
- Utilizzato come farmaco d'emergenza in caso di crisi cardiaca
- Somministrato come **racemo**: effetto inotropo positivo dato dalla combinazione delle proprietà dei due enantiomeri

Adrenergici Diretti: β_2-Agonisti

- **A breve durata d'azione**

  Derivati Catecolici

- **A media durata d'azione**

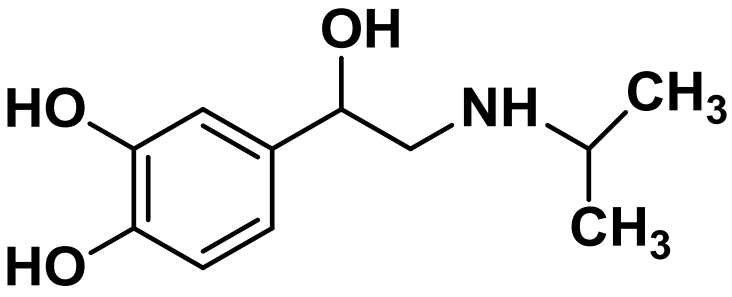
  Derivati Resorcinolici

  Derivati Saligeninici

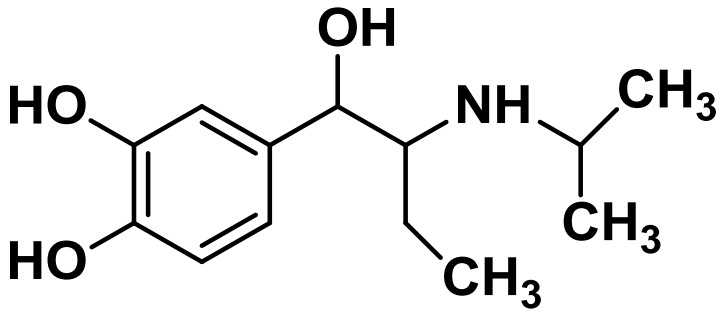
- **A lunga durata d'azione**

β_2-Agonisti a breve durata d'azione

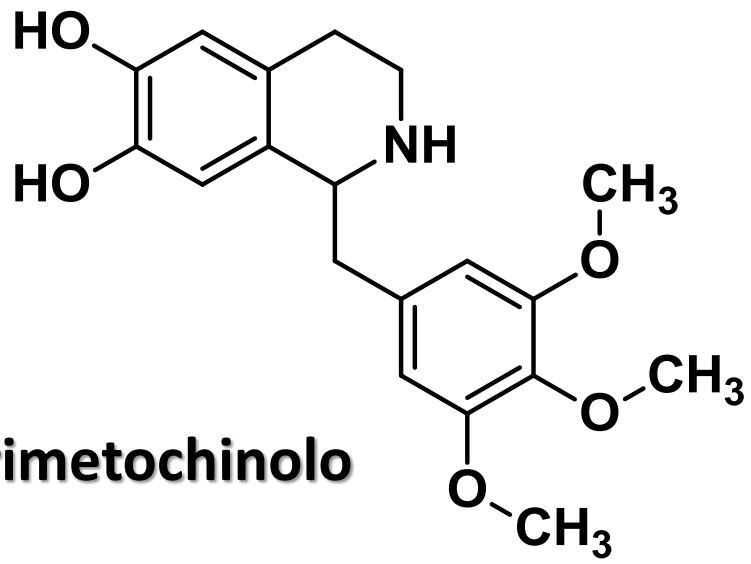
Derivati Catecolici



Isoprenalina



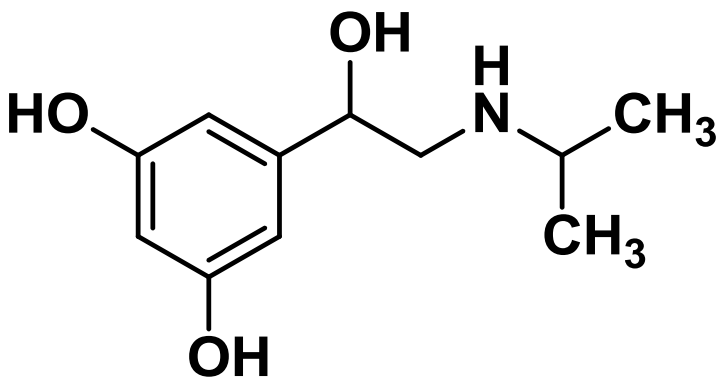
Isoetarina



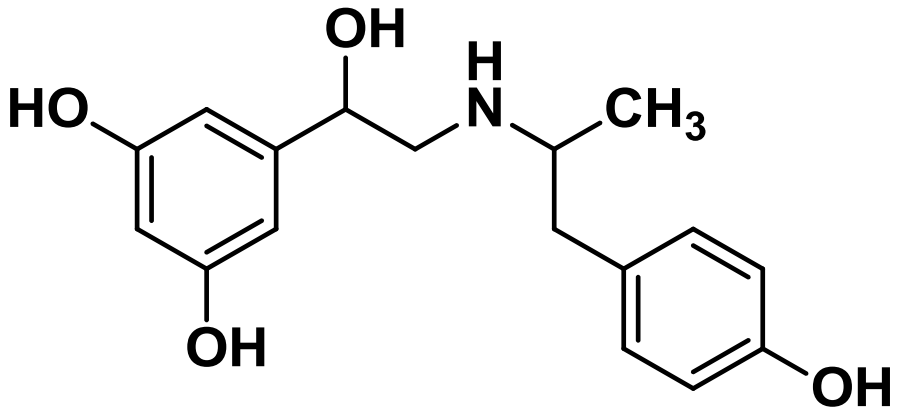
Trimetochinolo

β_2-Agonisti a media durata d'azione

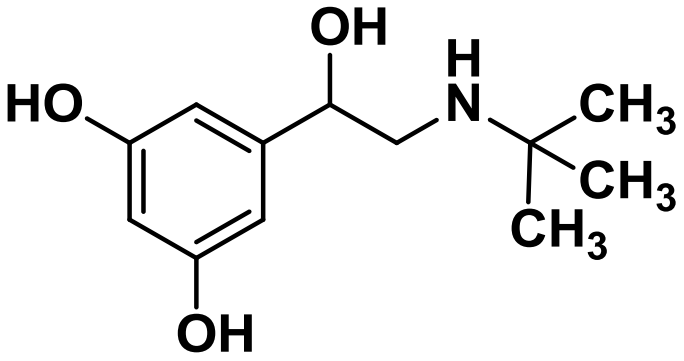
Derivati Resorcinolici



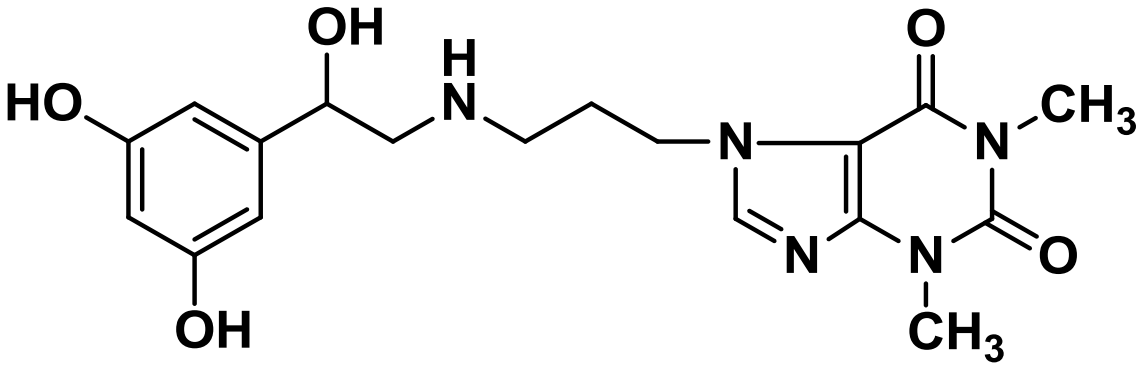
Orciprenalina



Fenoterolo



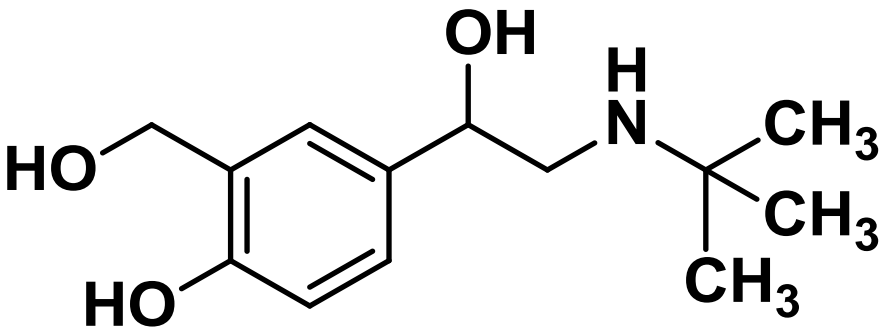
Terbutalina



Reproterolo

β_2-Agonisti a media durata d'azione

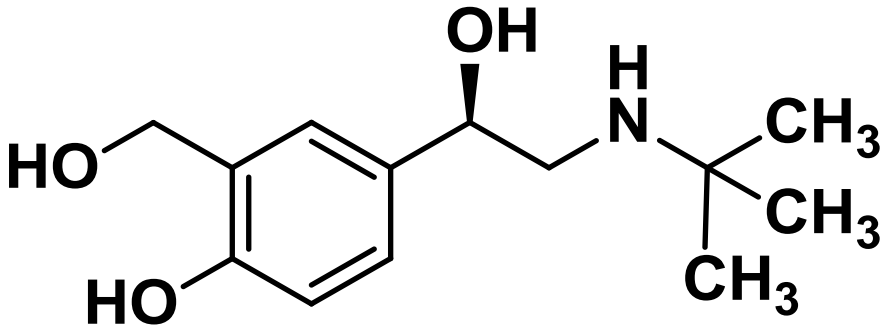
Derivati Saligeninici



Salbutamolo

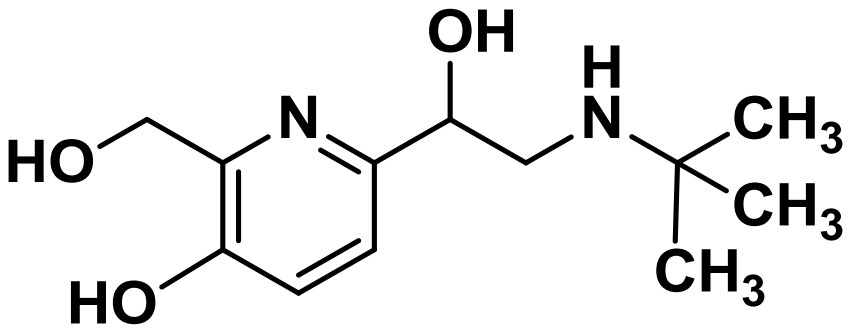
o

Abuterolo

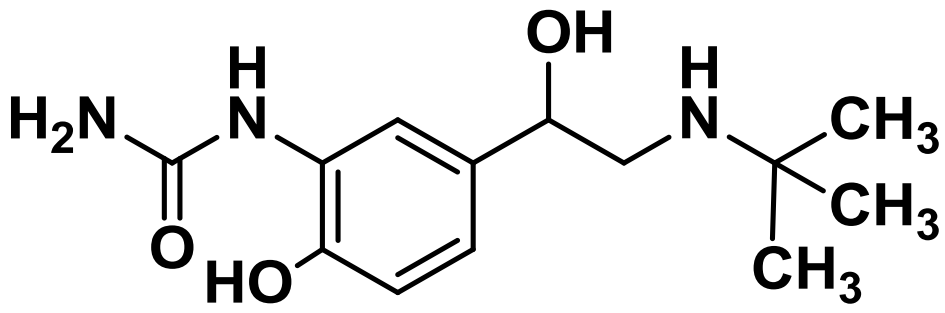


Levalbuterolo (*R*-Salbutamolo)

Più attivo e con minor effetti collaterali del racemo

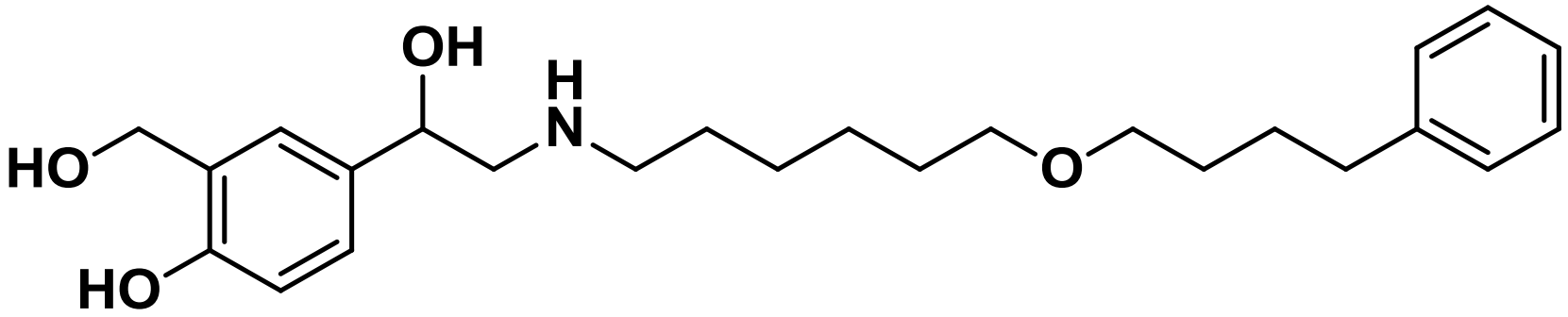


Pirbuterolo

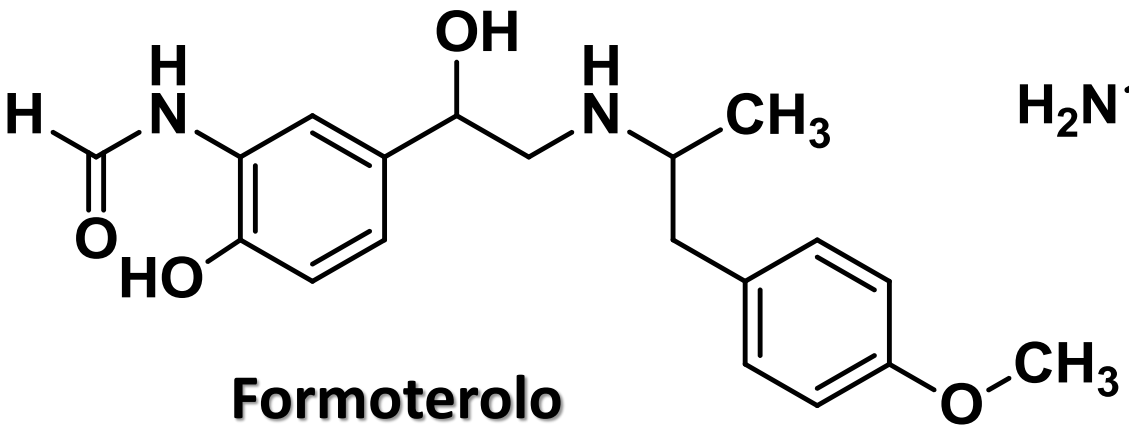


Carbuterolo

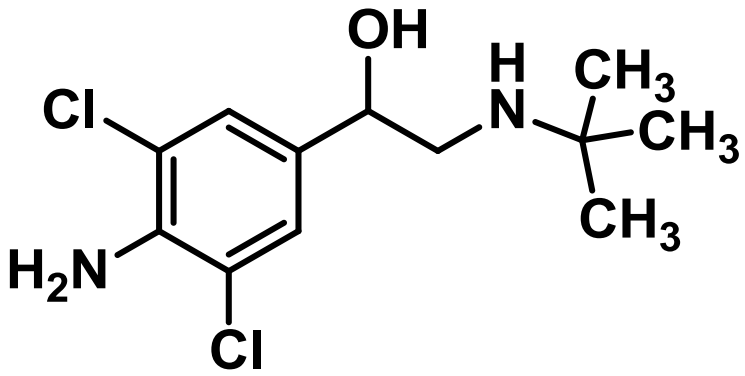
β_2-Agonisti a lunga durata d'azione



Salmeterolo (composto più selettivo per β_2)

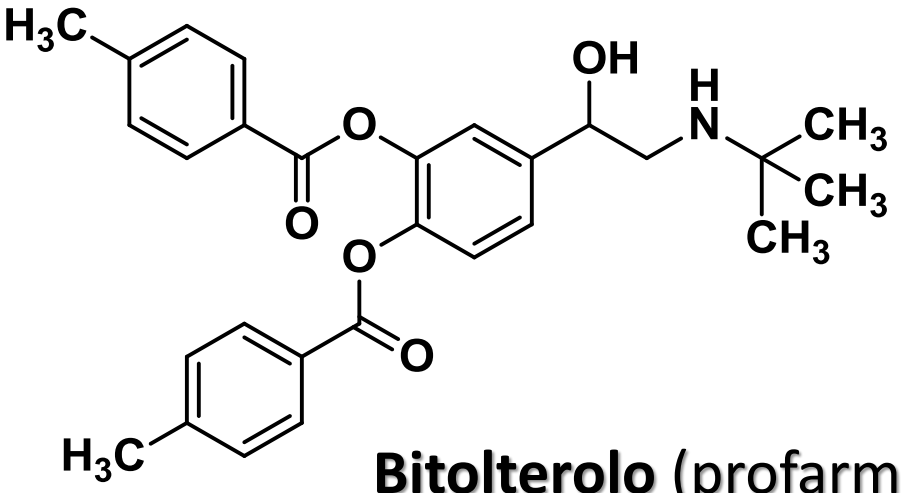


Formoterolo



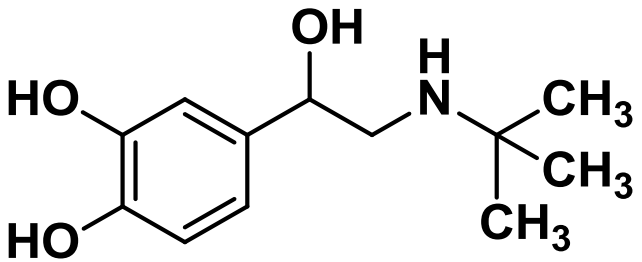
Clenbuterolo

β_2-Agonisti a lunga durata d'azione



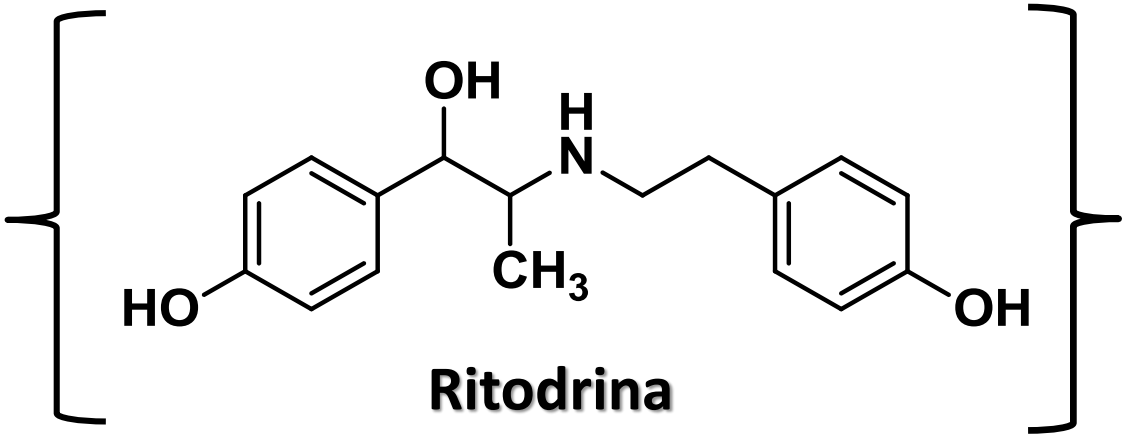
Bitolterolo (profarmaco)

Esterasi



Colterolo

Altri β_2-Agonisti



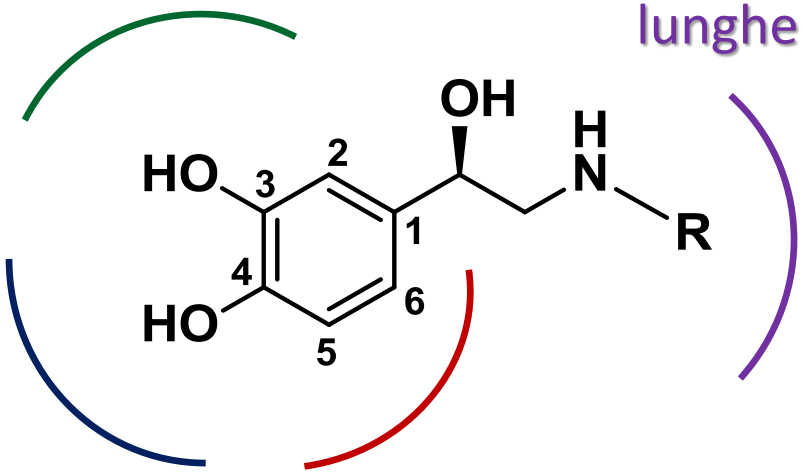
Ritodrina

Veniva utilizzato per rilassare la muscolatura uterina e inibire le contrazioni del parto prematuro.

Agonisti β_2 Adrenergici: SAR

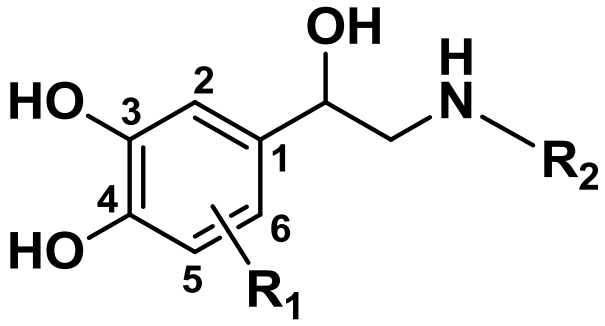
Tollerate catene fino a 4 unità in posizione 2 o 3 (idrofobiche all'estremità)

Ammesse catene lunghe e flessibili



Restrizioni steriche

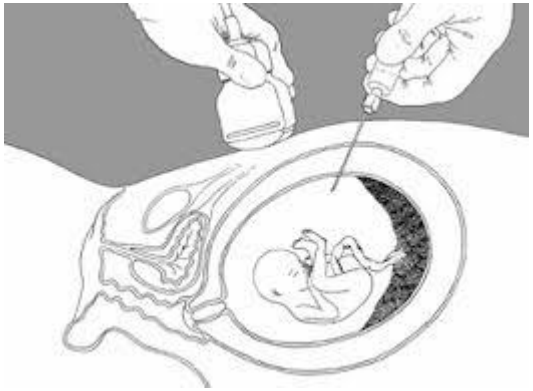
Restrizioni steriche severe



R_1	R_2	Attività β_2-Agonista (dosi equipotenti)
H	$-CH(CH_3)_2$	1
2-Cl	$-CH(CH_3)_2$	0.28
5-Cl	$-CH(CH_3)_2$	24.5
6-Cl	$-CH(CH_3)_2$	43.3
2-Cl	Ciclopentil	0.82
5-Cl	Ciclopentil	38
6-Cl	Ciclopentil	98.3

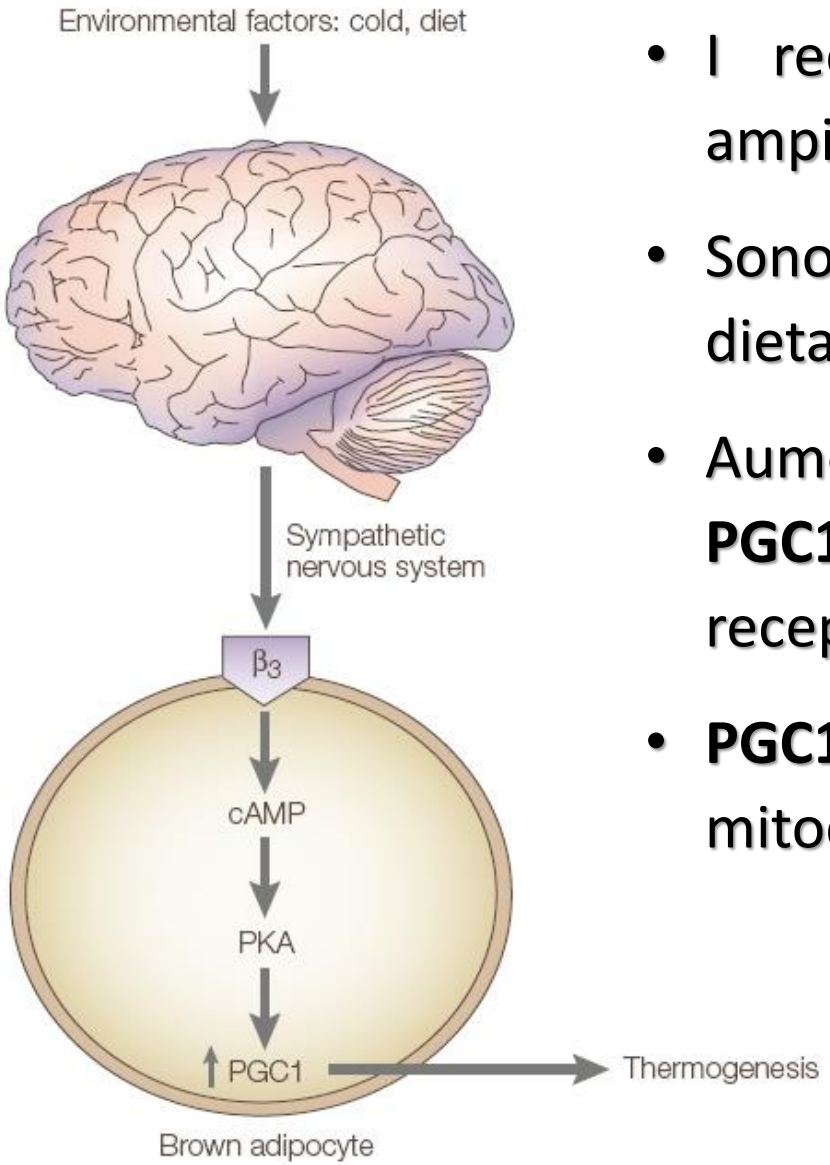
β_2 –Agonisti: Indicazioni terapeutiche

- **Asma Bronchiale**



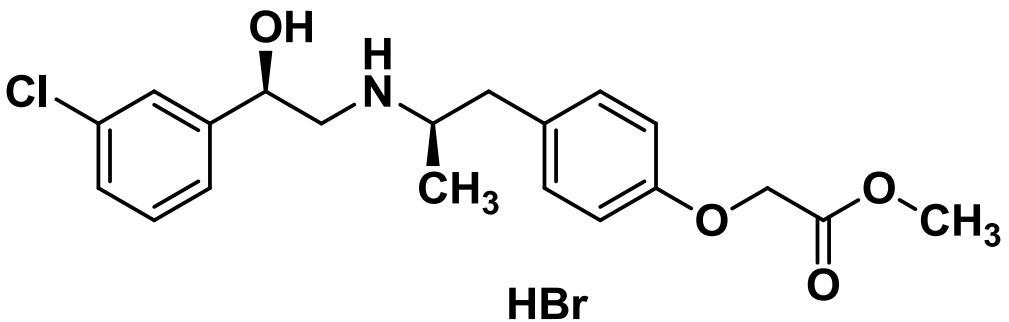
- **Tocolitici**
  (inibitori muscolatura uterina)

Agonisti β_3 Adrenergici

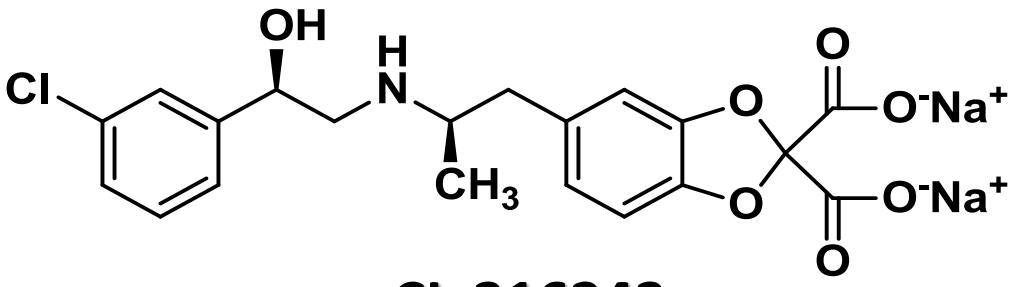


- I recettori β_3-Adrenergici sono diffusi ampiamente nel tessuto adiposo
- Sono attivati in risposta al freddo e alla dieta
- Aumentano l'espressione della proteina **PGC1** (peroxisome proliferator activated receptor-γ co-activator 1 **PPAR**-γ)
- **PGC1** incrementa la termogenesi mitocondriale

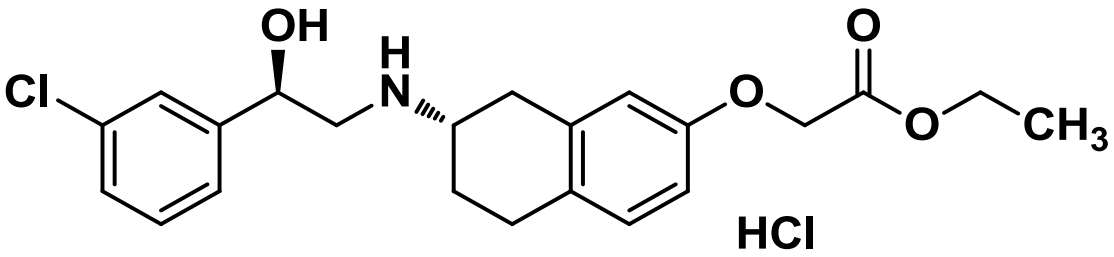
Agonisti β_3 Adrenergici



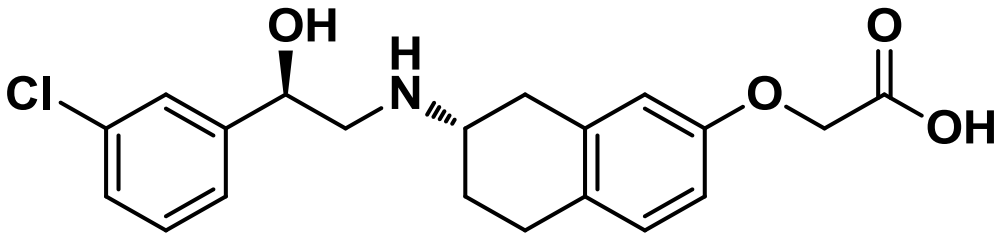
BRL-35135A



CL-316243

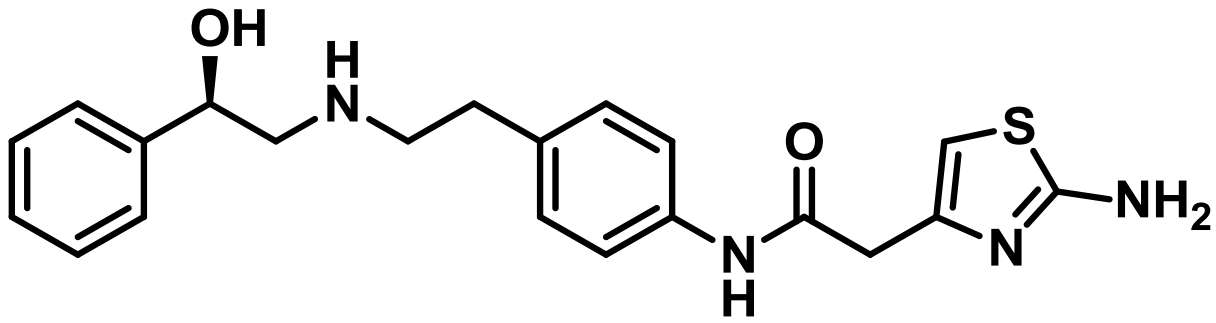


SR-58611A



SR-58878

Agonisti β_3 Adrenergici



Mirabegron

- Inizialmente utilizzato per il trattamento della vescica iperattiva, per il sollievo dei sintomi associati alla minzione
- Studi recenti hanno evidenziato la sua efficacia nel trattamento dell'obesità, per aumento della termogenesi nel tessuto adiposo bruno

β_3-Agonisti: Potenziali Usi Terapeutici

- **Contro il diabete di tipo II**
- **Antiobesità**
- **Disordini di ipermotilità intestinale**

- Alcuni composti sono in sperimentazione clinica (Fase I, II).
- Soltanto parzialmente selettivi per recettori β_3 quindi presentano effetti collaterali:
  - Tachicardia (azione β_1-agonista)
  - Tremori muscolari (azione β_2-agonista)

Antagonisti Adrenergici

DIRETTI

- **Blocco dei recettori adrenergici**

INDIRETTI

- **Prevenzione del rilascio di NT dai depositi e interferenza con l'accumulo**
- **Inibizione enzimi predisposti alla sintesi del mediatore o utilizzo di falsi substrati**

MISTI

α-Antagonisti Adrenergici Diretti

- β-Aloalchilammine
- Tetrammine disolfuro
- Imidazoline

Non Selettivi (α_1, α_2)

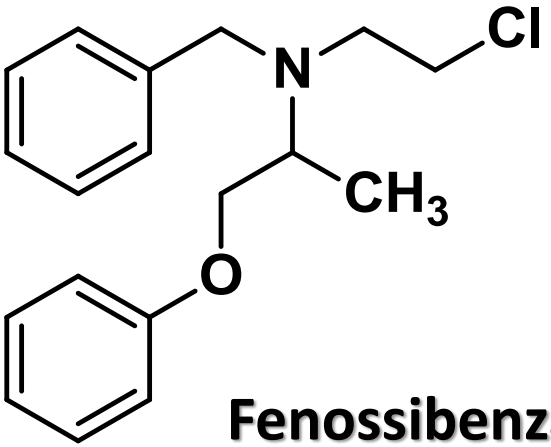
- Chinossazoline

Selettivi (α_1)

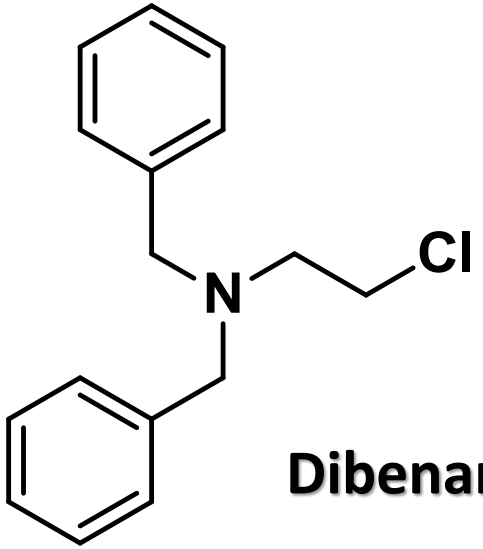
- Yohimbina
- Triciclici

Selettivi (α_2)

α-Antagonisti Diretti: β-Aloalchilammine



Fenossibenzamina



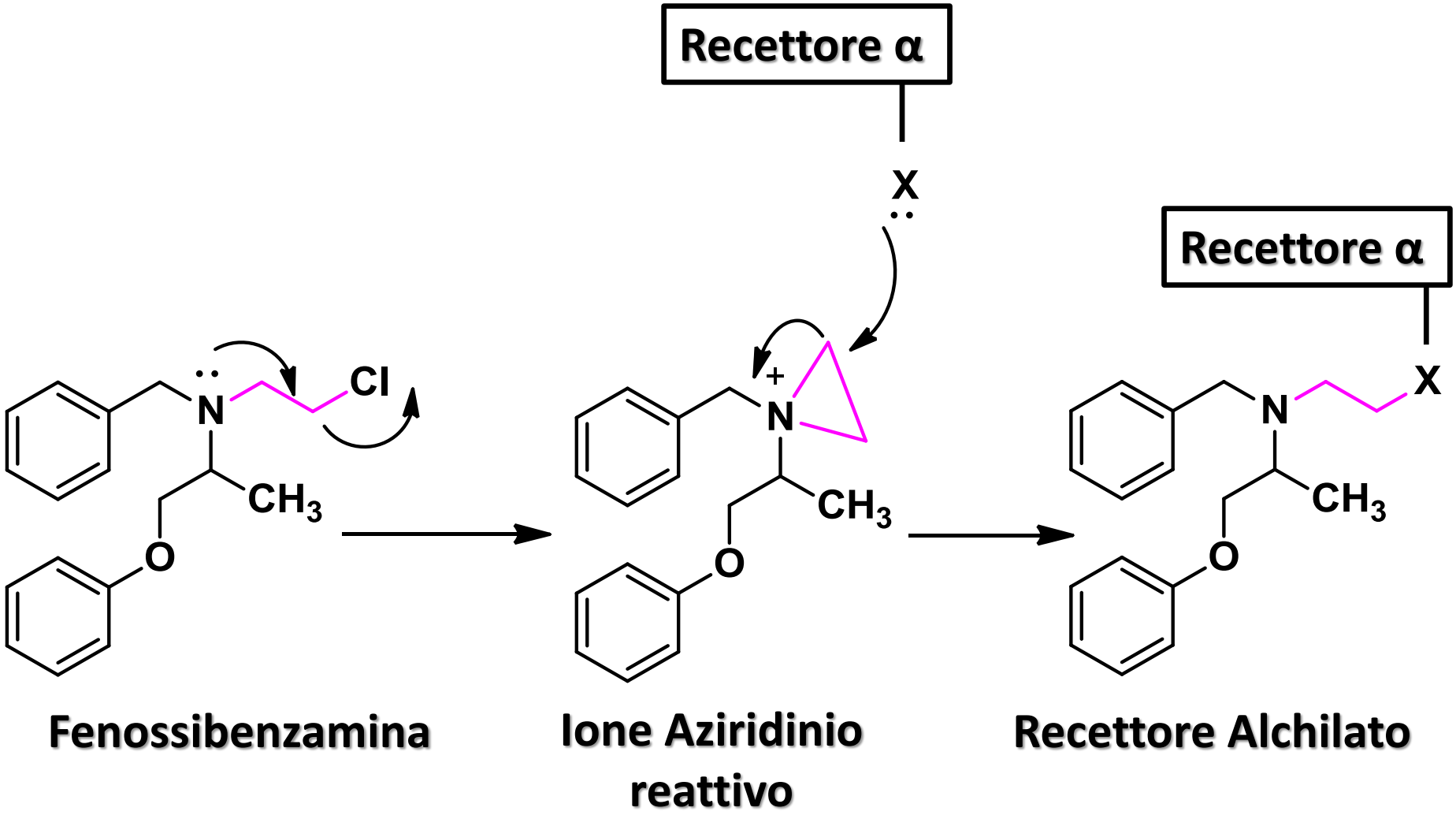
Dibenamina

Sono composti ad attività α-Bloccante IRREVERSIBILE

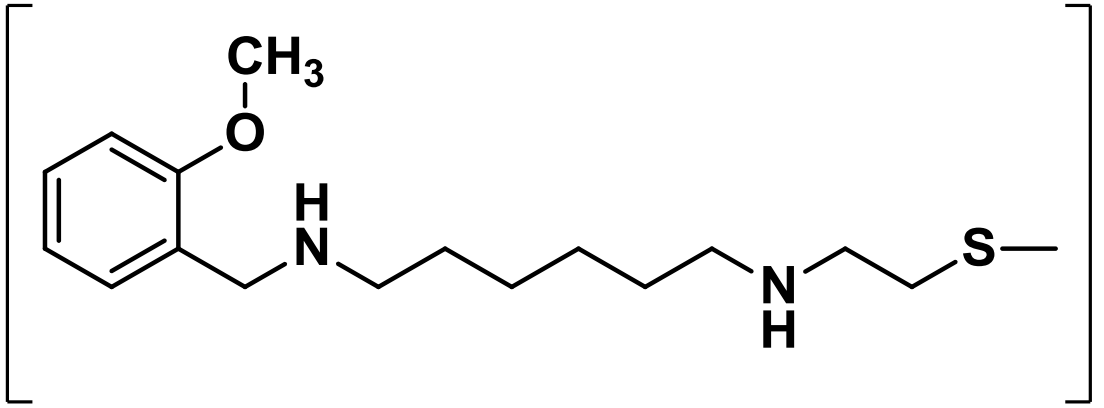
Farmaci Alchilanti

α-Antagonisti Diretti: β-Aloalchilammine

Meccanismo Alchilazione Adrenocettore



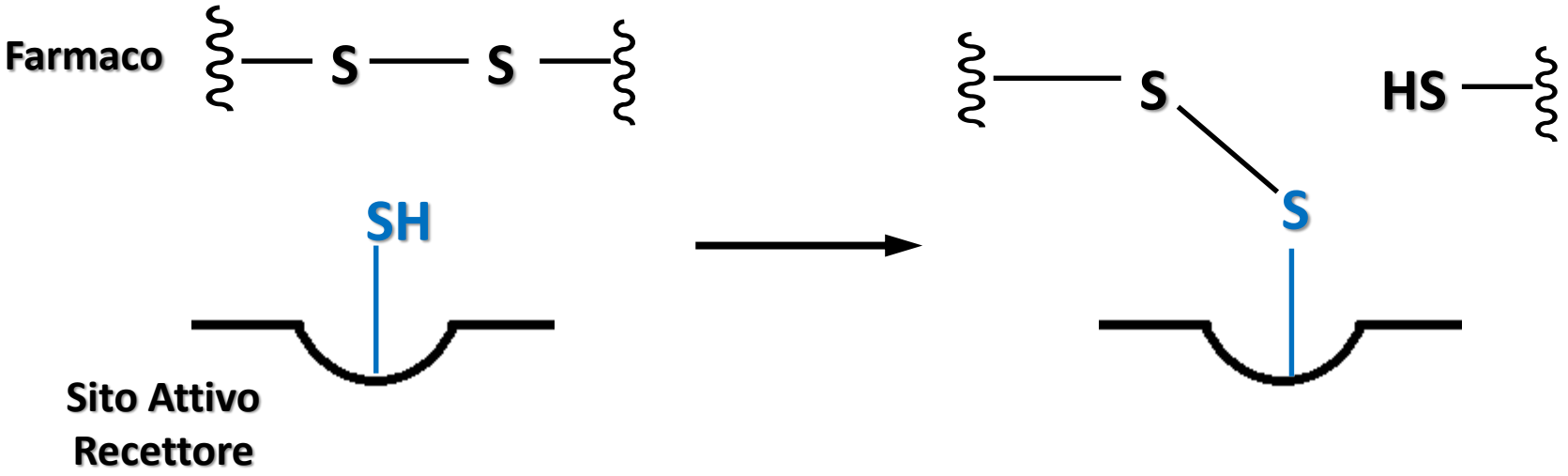
α-Antagonisti Diretti: Tetrammine disolfuro



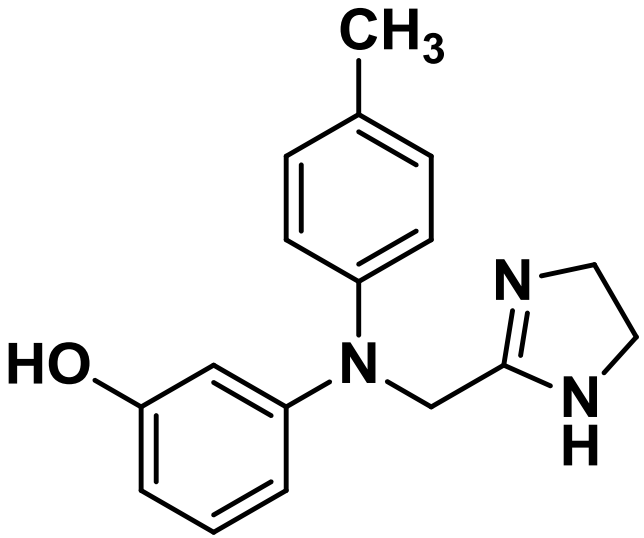
Benextramina

Sono composti ad attività α-Bloccante

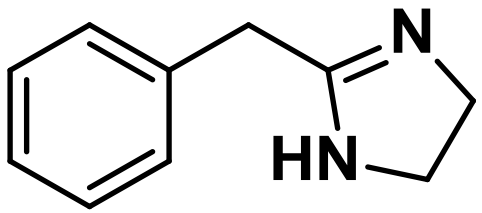
IRREVERSIBILE



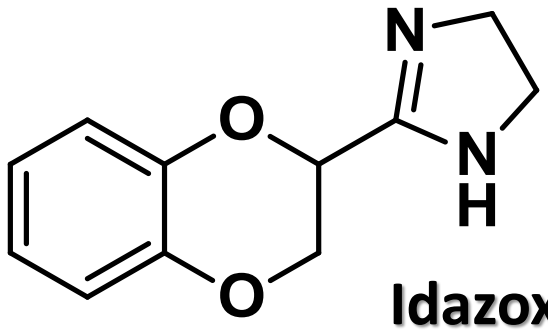
α-Antagonisti Diretti: Imidazoline



Fentolamina

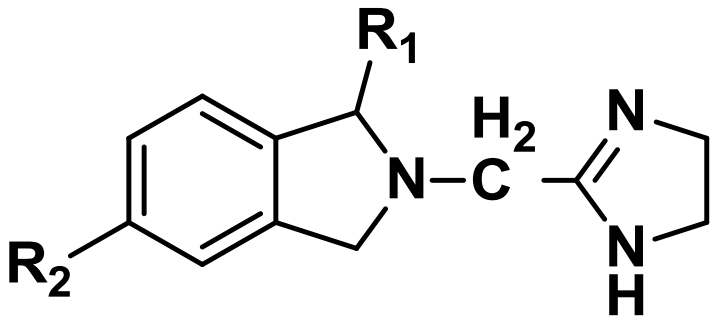


Tolazolina



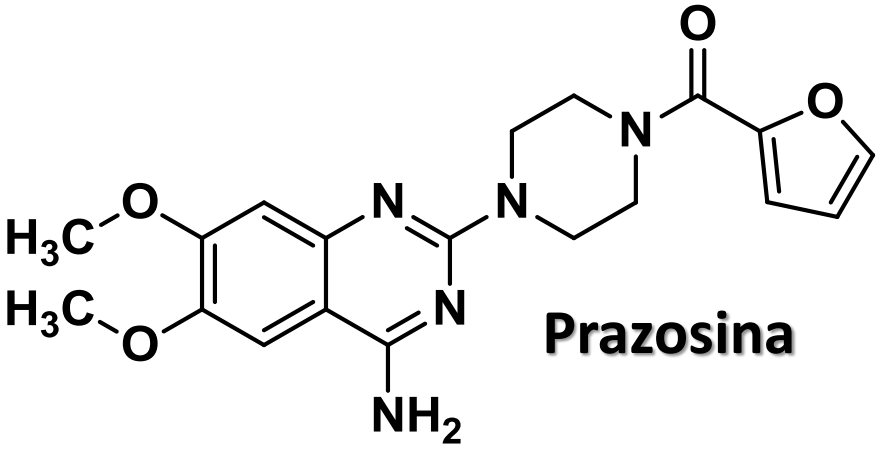
Idazoxan

potente e selettivo antagonista α_2
potenziale antidepressivo

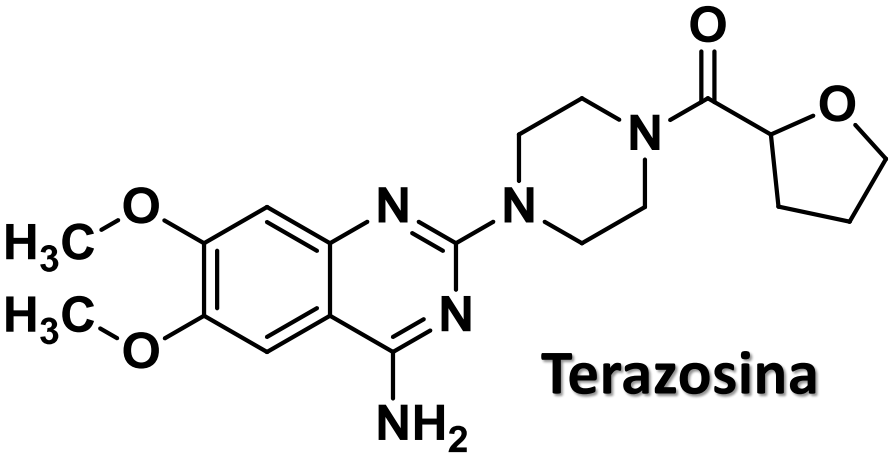


BRL 44408 (R_1=CH_3, R_2=H)
BRL 44409 (R_1=H, R_2=Cl)

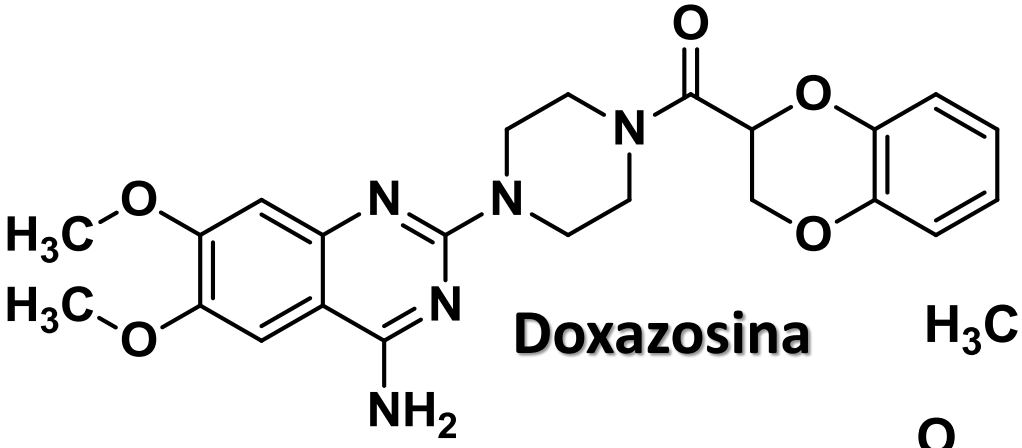
α_1-Antagonisti Selettivi: Chinossazoline



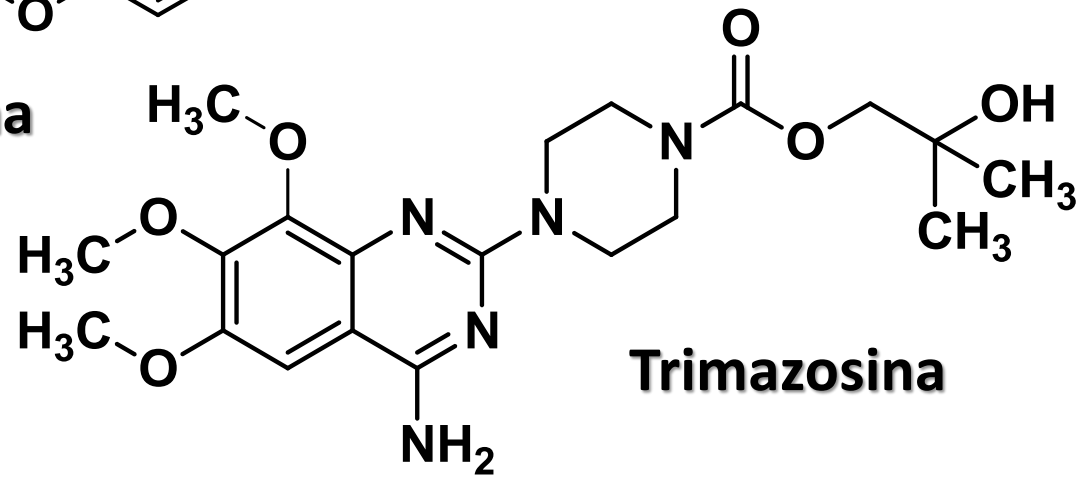
Prazosina



Terazosina

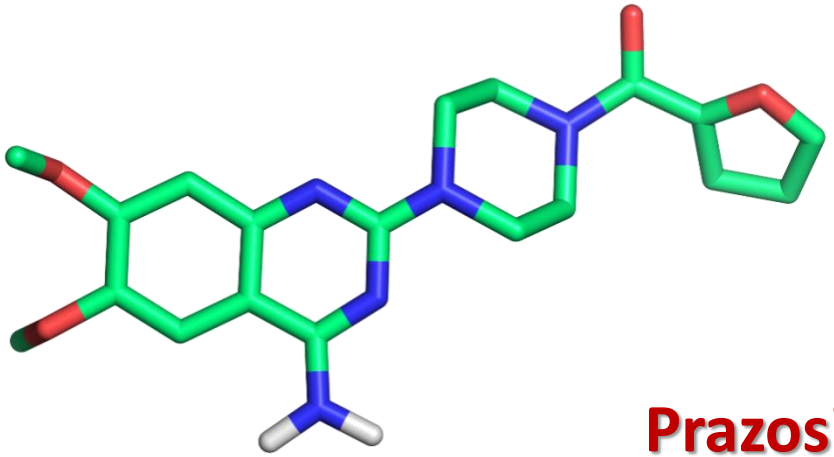


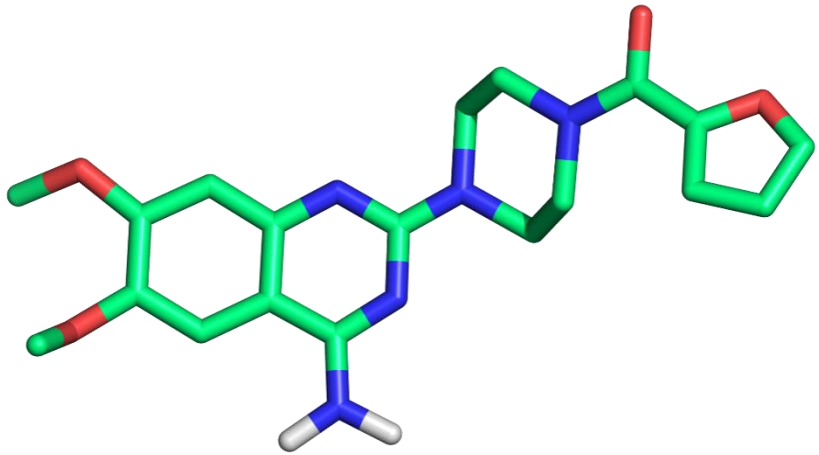
Doxazosina



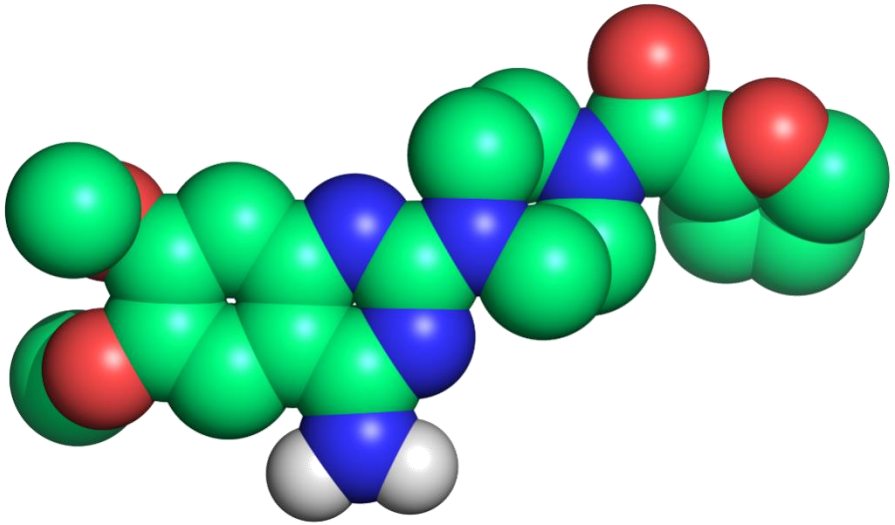
Trimazosina

α_1-Antagonisti Selettivi: Chinossazoline

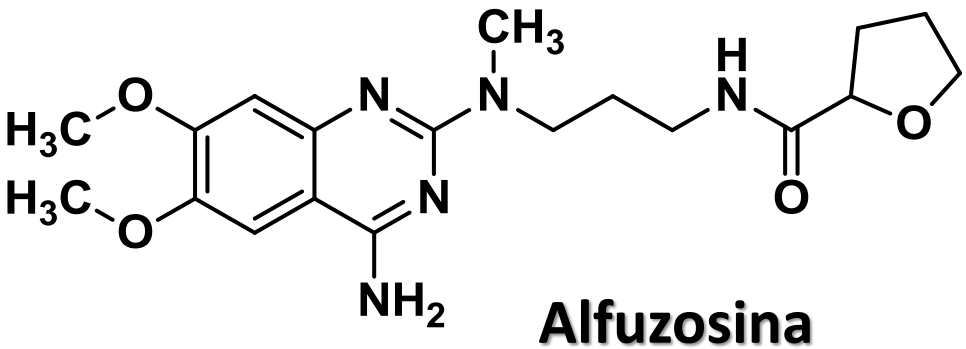




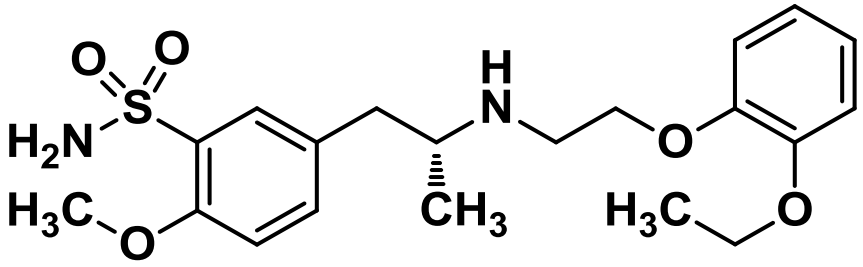
Prazosina



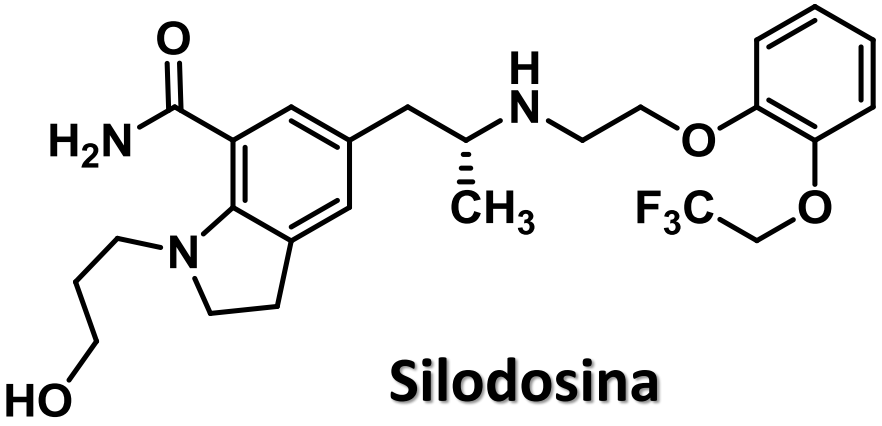
α_1-Antagonisti Selettivi



Alfuzosina



Tamsulosina

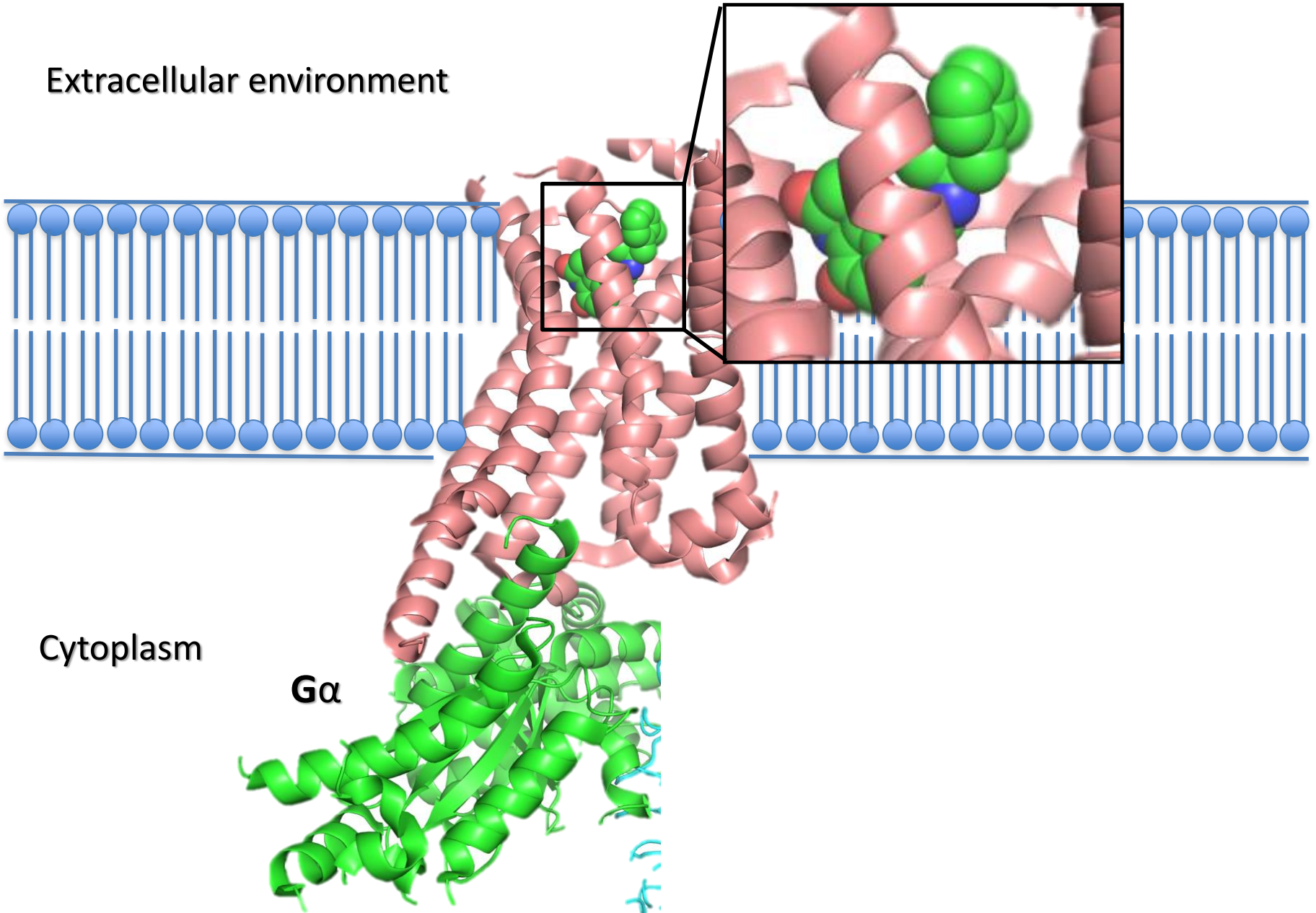


Silodosina

selettivi per il sottotipo α_{1A}

Utilizzati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna

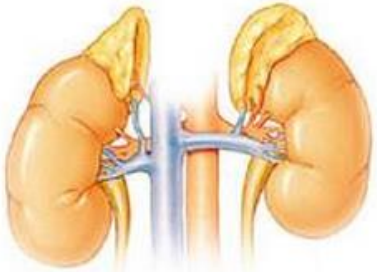
Recettore Adrenergico



α-Antagonisti: Indicazioni terapeutiche

- **Ipertensione**

(Derivati Chinossazolinici)



- **Feocromocitoma**

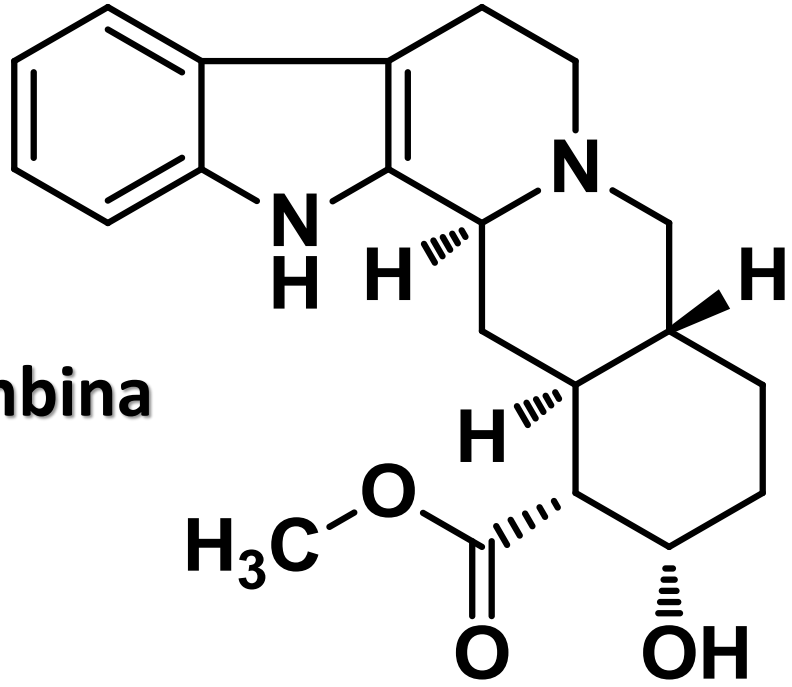
(Derivati β-Aloalchilamminici
e Derivati Imidazolinici)

- **Iperplasia prostatica benigna**

(Derivati Chinossazolinici)

α_2-Antagonisti: Yohimbina

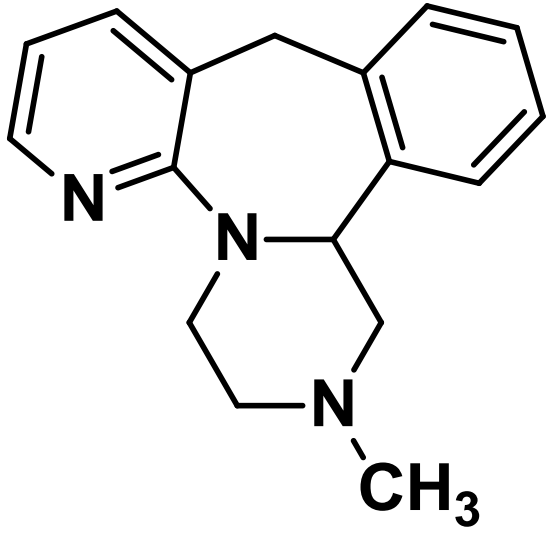
Pausinystalia Yohimbe



Yohimbina

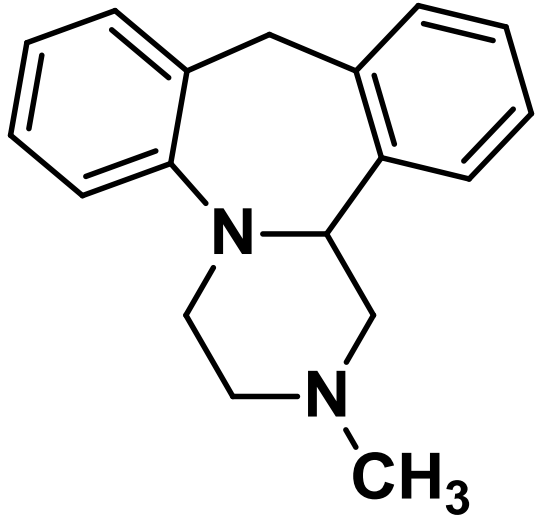
Usata per trattare l'impotenza maschile e l'ipotensione posturale

α_2-Antagonisti: Derivati Triciclici



Mirtazapina

Antagonista α_2



Mianserina

Antagonista α_2, H_1, 5-HT_2

Usati in terapia come Antidepressivi

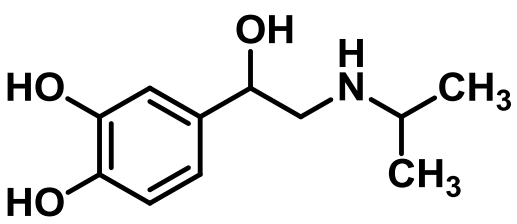
β-Antagonisti

- **Derivati Ariletanolamminici**
- **Derivati Arilossipropanolamminici**

β-Antagonisti: Derivati Ariletanolamminici

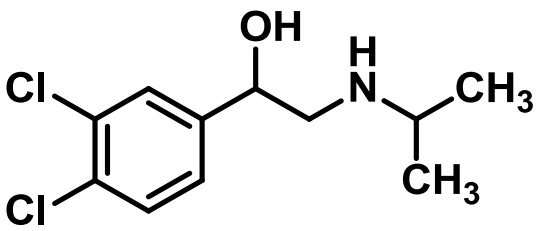
Eliminato OH responsabile dell'attività agonista

Potenzialmente genotossico: ritirato nel 1963



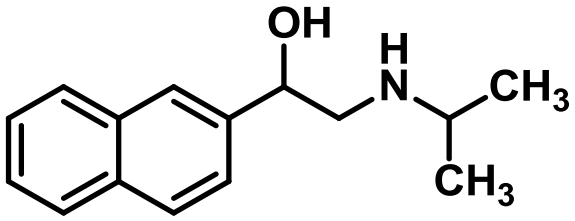
Isoprotenerolo

β-Agonista



Dicloroisoprotenerolo

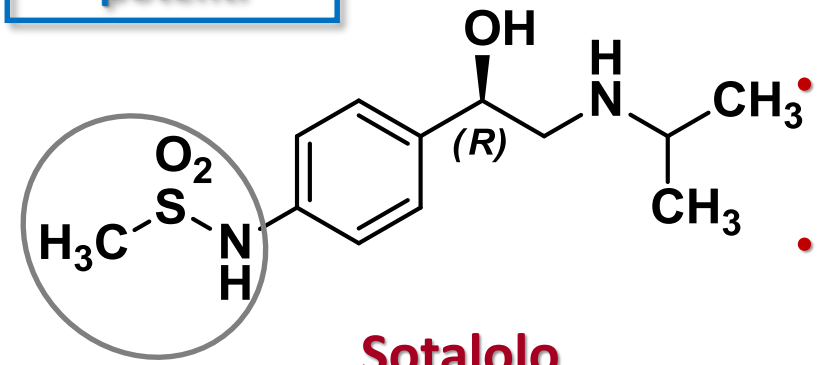
β-Agonista Parziale



Pronetalolo (1962)

Antagonista

Derivati più potenti

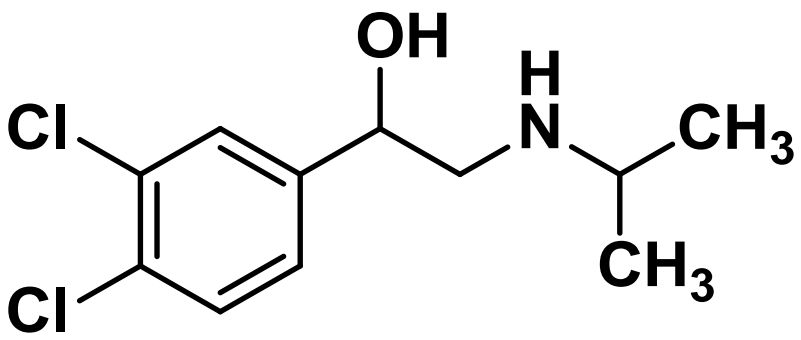


Sotalolo

- Gruppo metansulfonammidico
- Classificato come antiaritmico di classe III

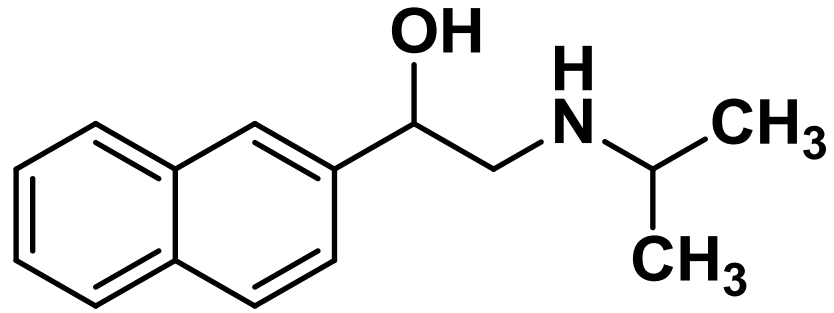
β-Antagonisti Arilossipropanolamminici:

Sviluppo del Propranololo



Dicloroisoproterenolo

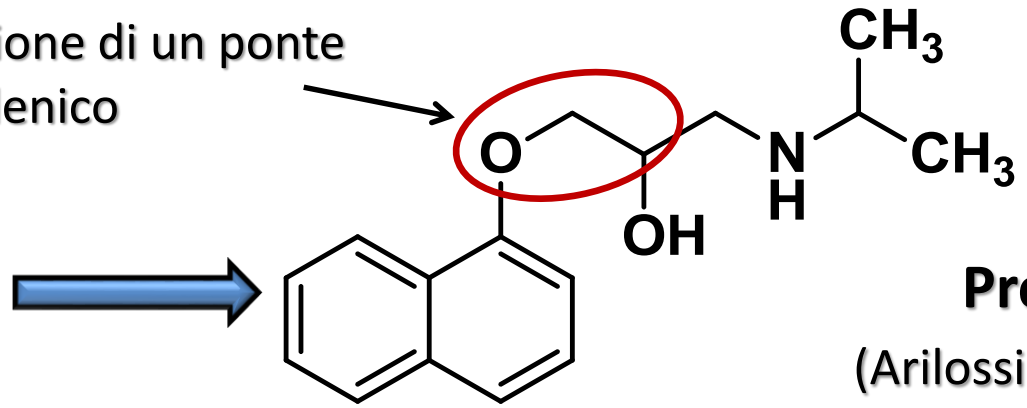
(Arietanolammina)



Pronetalolo

(Arietanolammina)

Introduzione di un ponte ossimetilenico

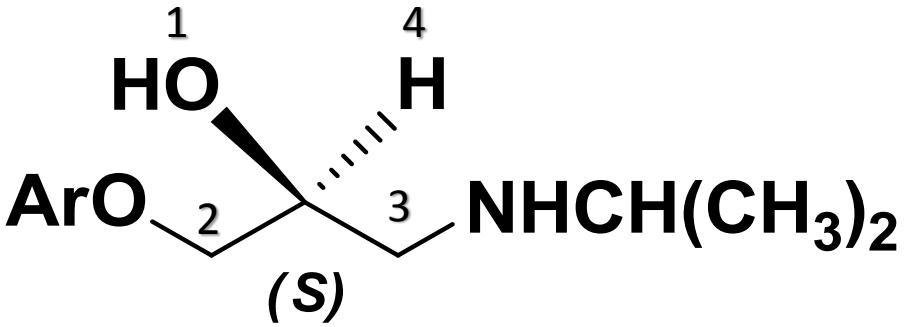


Propranololo

(Arilossipropanolammina)

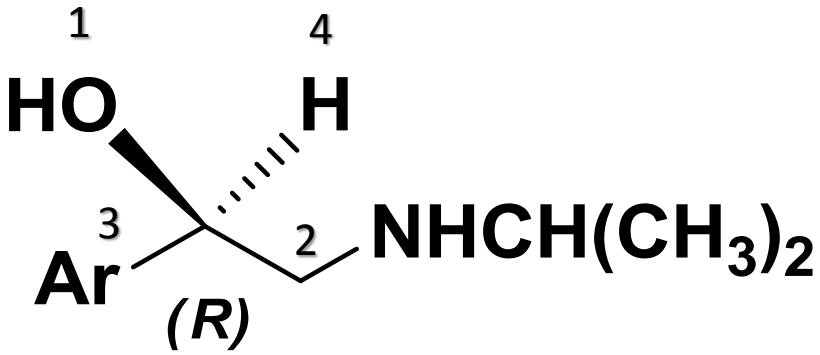
Arilossipropanolammine & Arietanolammine

Configurazione assoluta



Derivati Arilossipropranolamminici

Configurazione assoluta (*S*)

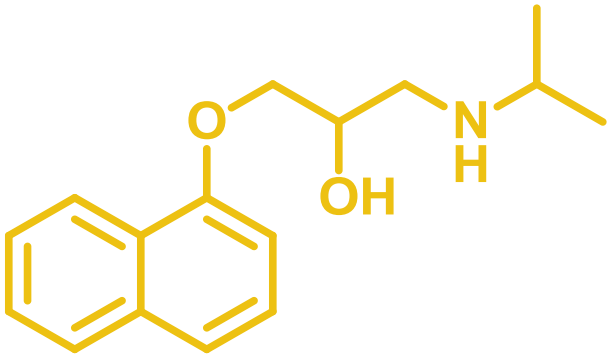


Derivati Ariletanolamminici

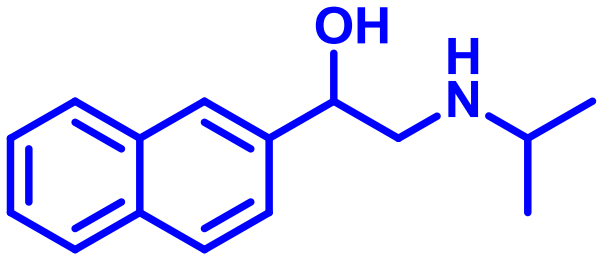
Configurazione assoluta (*R*)

Arilossipropanolammine & Arietanolammine

Sovrapposizione



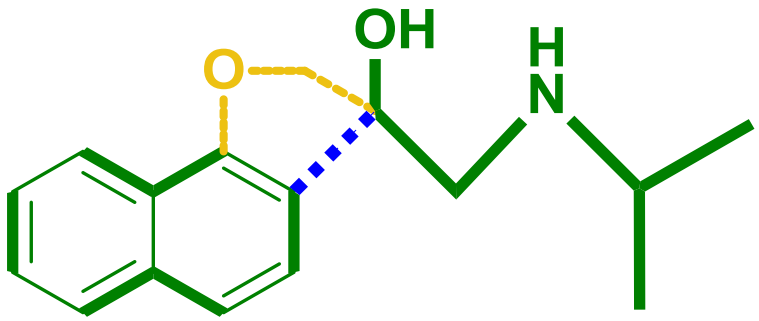
Arilossipropanolammina



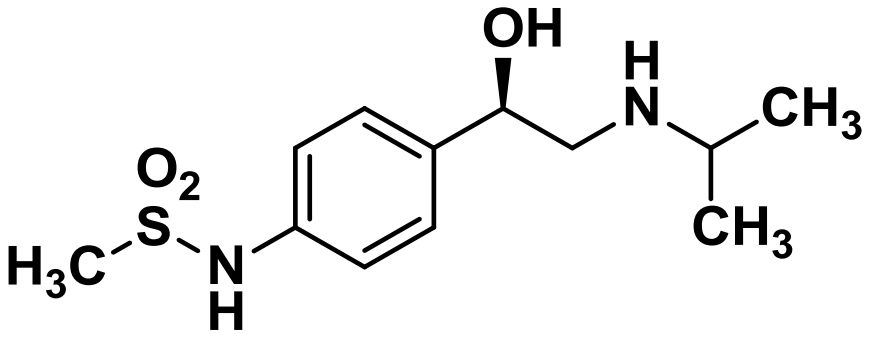
Arietanolammina

Parti che non si sovrappongono

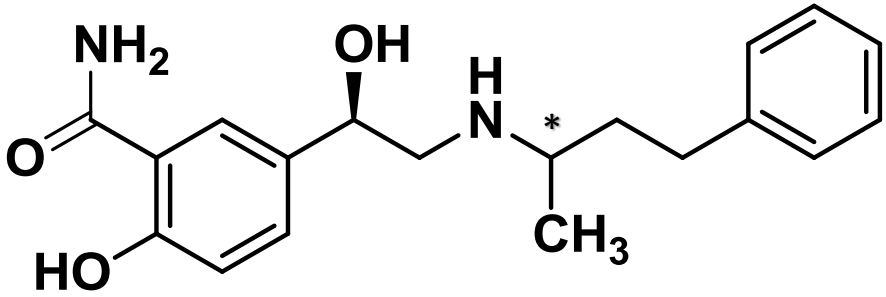
Parti che si sovrappongono



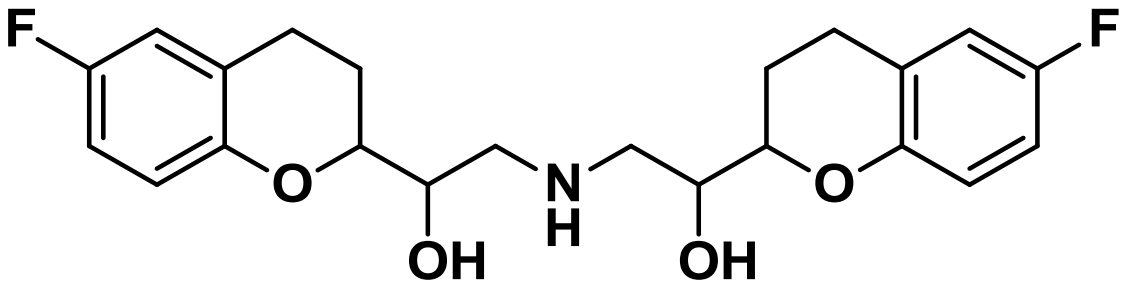
β-Antagonisti: Derivati Ariletanolamminici



Sotalolo
(non selettivo)



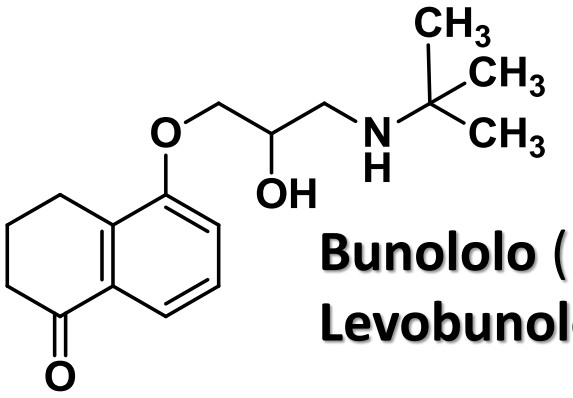
Labetalolo
isomero *R*,*R*: antagonista α_1, β_1, β_2
isomero *R*,*S*: α_1-bloccante selettivo



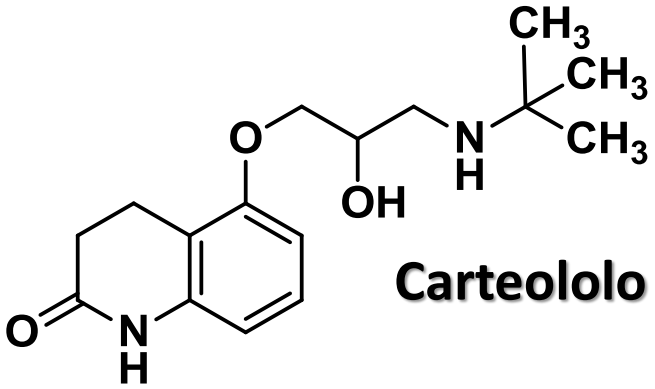
Nebivololo
(β_1 bloccante)

β-Antagonisti

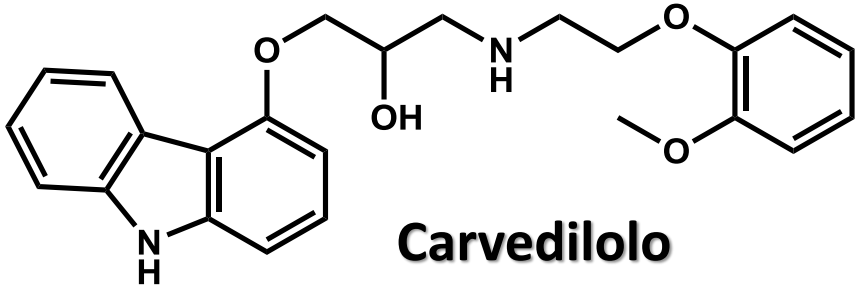
Derivati Arilossipropanolamminici non selettivi



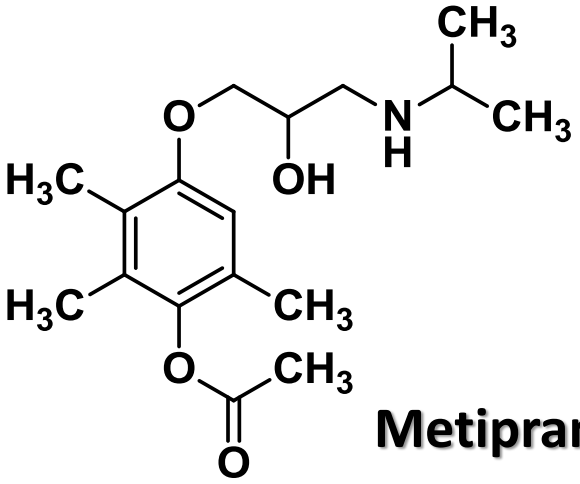
Bunololo (racemo)
Levobunololo (isomero *S*)



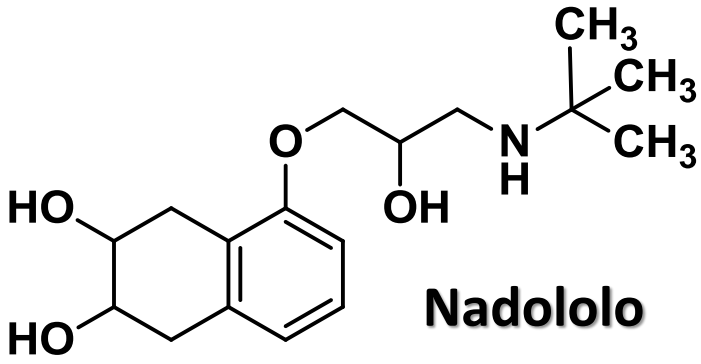
Carteololo



Carvedilolo



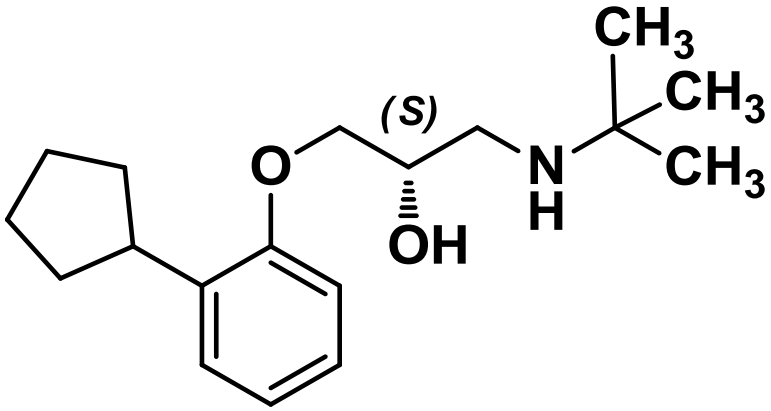
Metipranololo



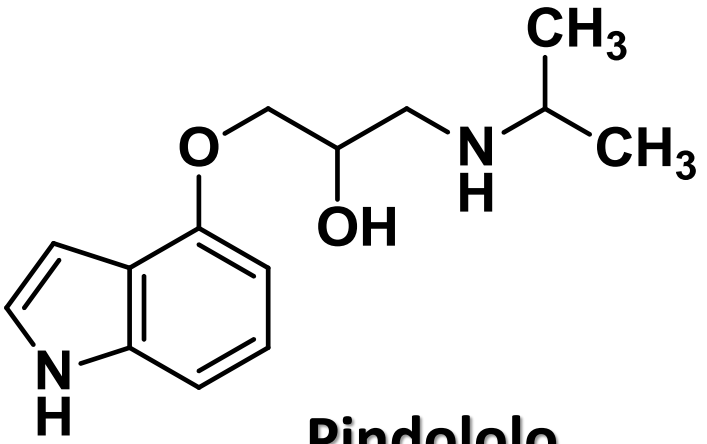
Nadololo

β-Antagonisti

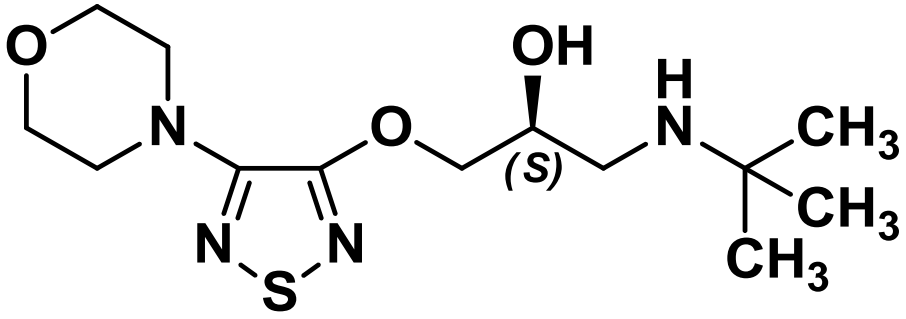
Derivati Arilossipropanolamminici non selettivi



S-(-)Penbutololo

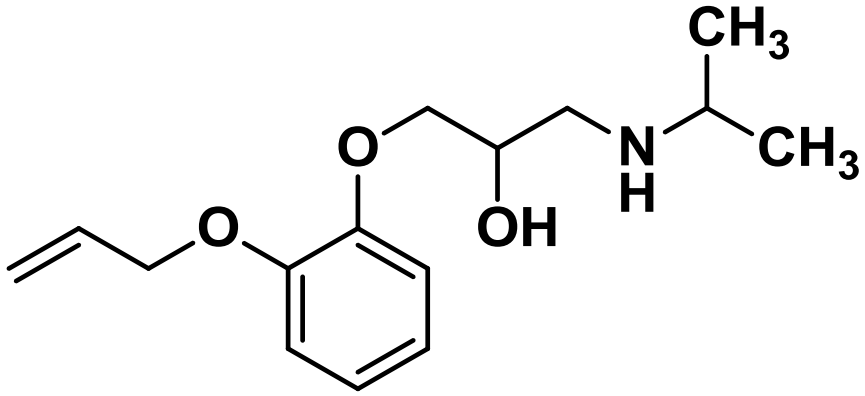


Pindololo

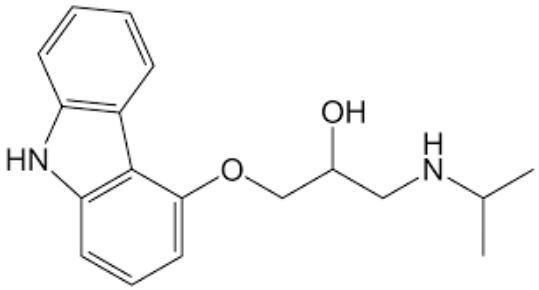


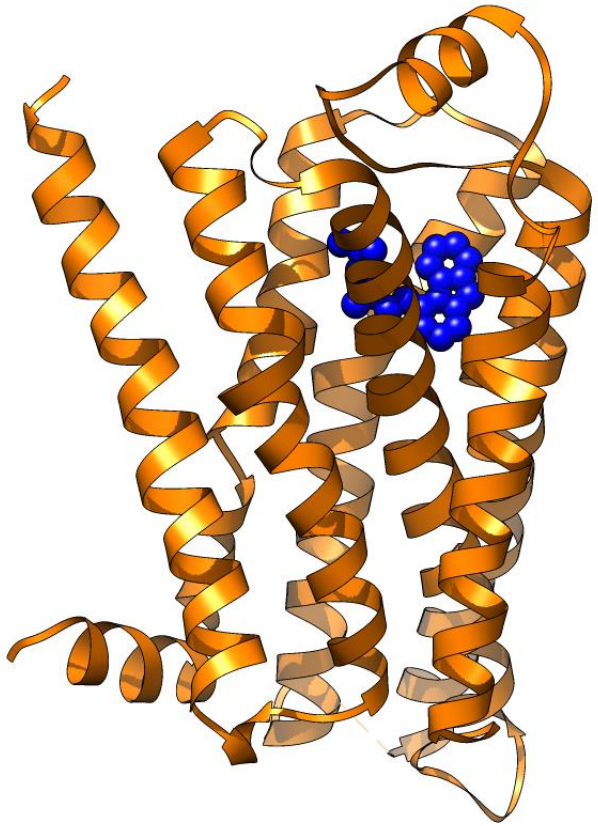
***S*-(-)-Timololo**

Agonista inverso parziale



Oxprenololo





Extracellular environment

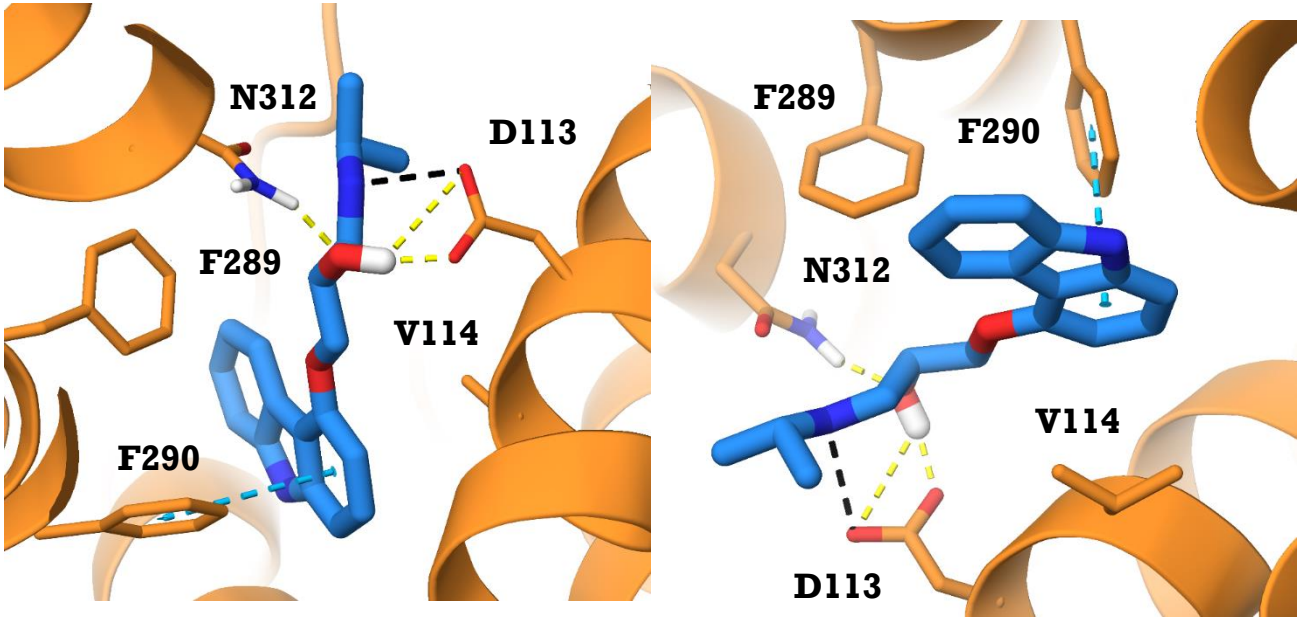
Trans-membrane

Intracellular cytoplasm

β2-AR (PDB 2RH1) + (S)-Carazolol

View1

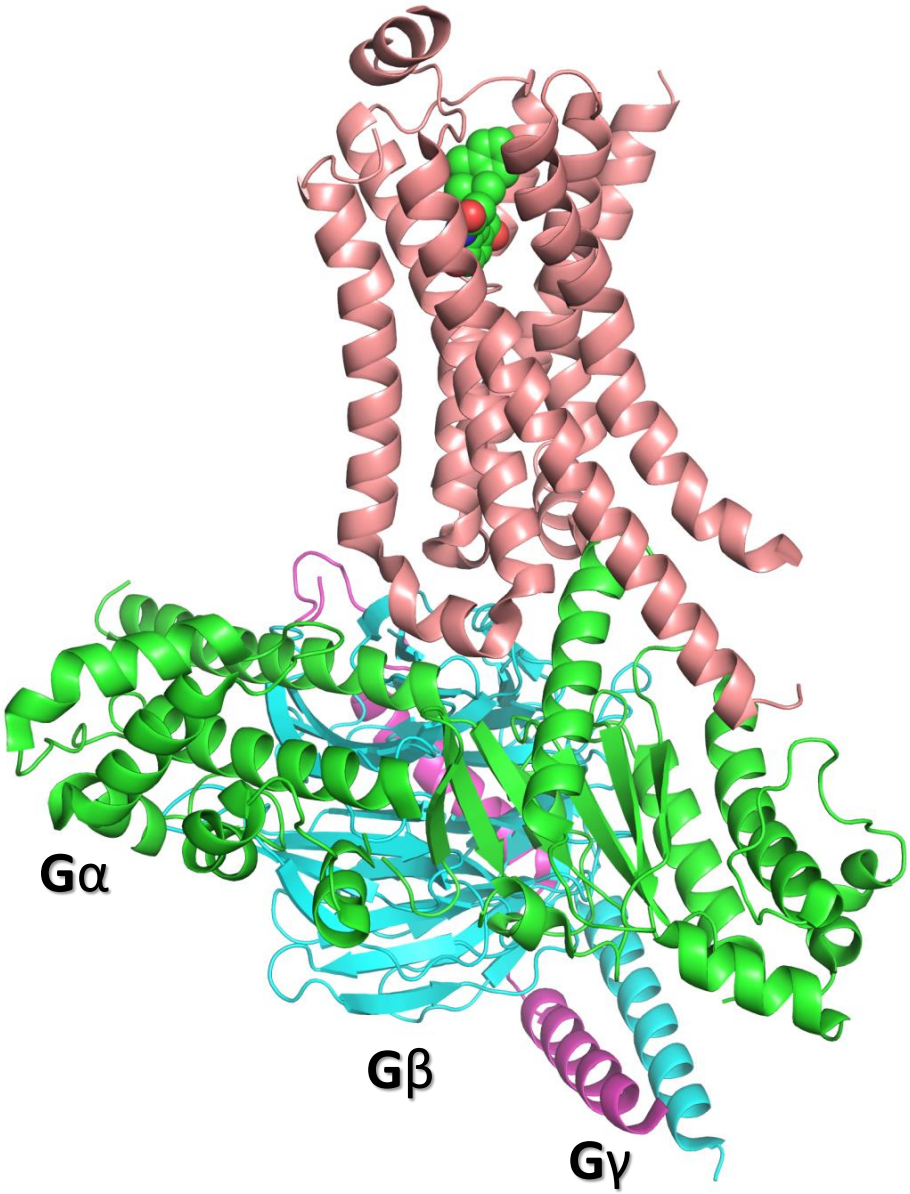
View2

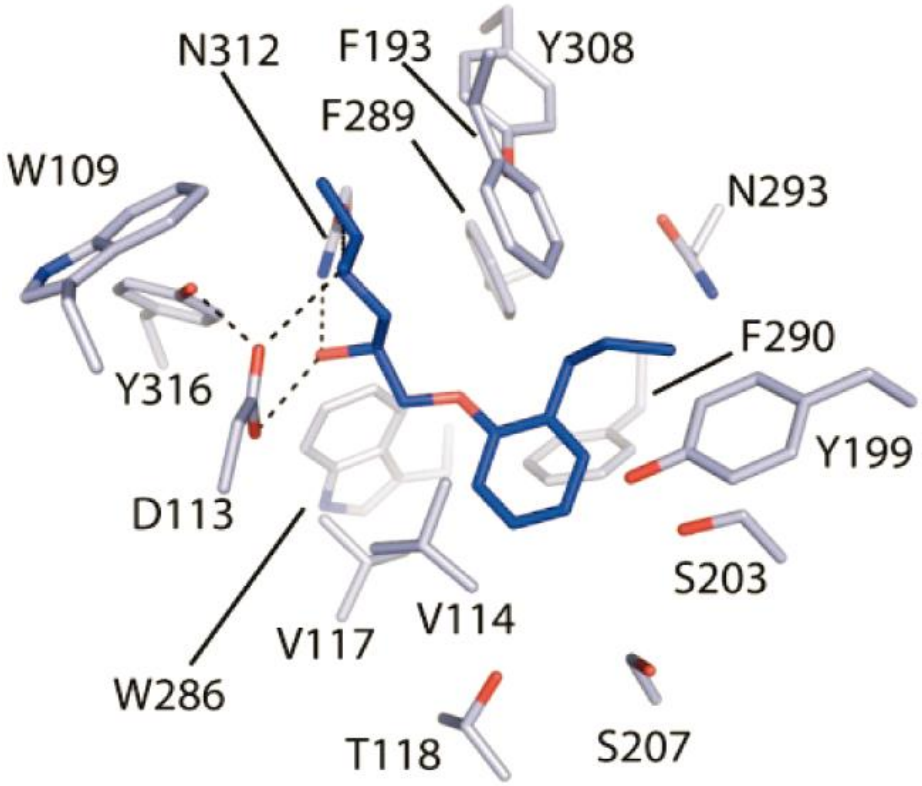


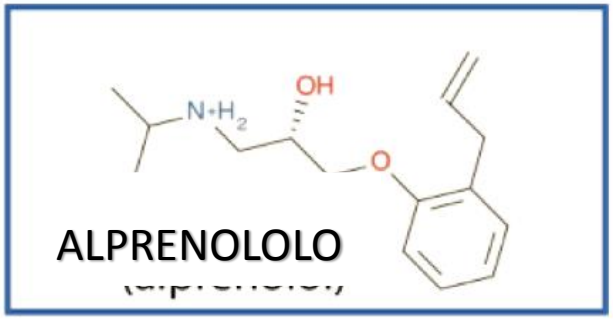
Binding mode of antagonist (S)-Carazolol to β2-AR (PDB 2RH1)

Yellow dashed lines: hydrogen bonds
Black dashed lines: salt bridges
Blue dashed lines: π interactions

β-Antagonisti





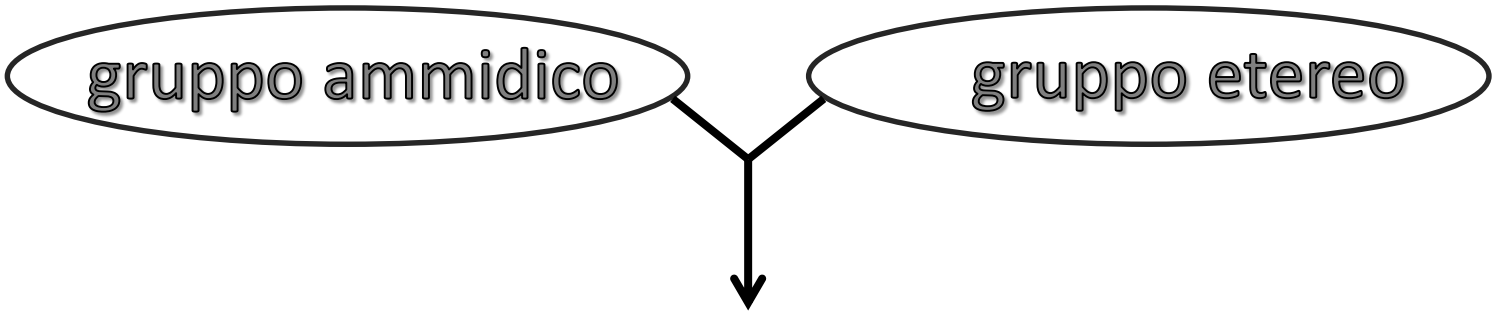


Wacker *et al. JACS* **2010**, *132*, 11443–11445.

β-Antagonisti

Derivati Arilossipropanolamminici $\underline{\beta_1}$ Selettivi

Arilossipropanolammine para-sostituite



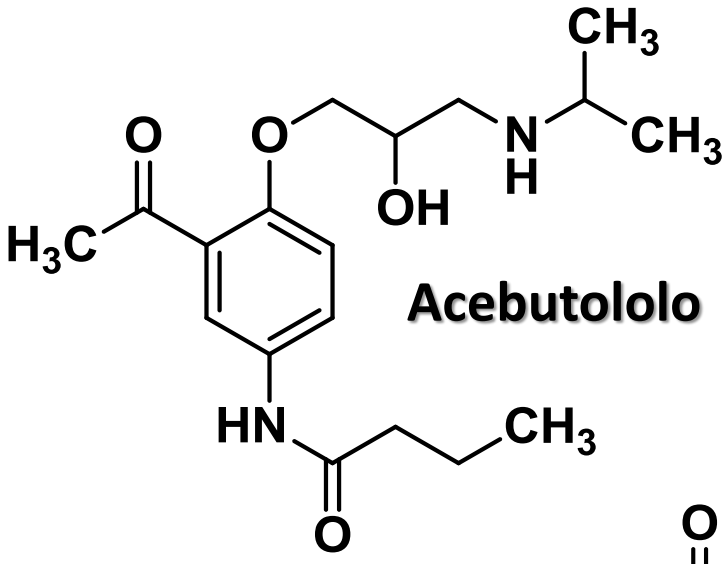
Selettività per i recettori β_1
Cardioselettività

Gruppo <u>direttamente</u> legato all'anello → **Agonisti Parziali**

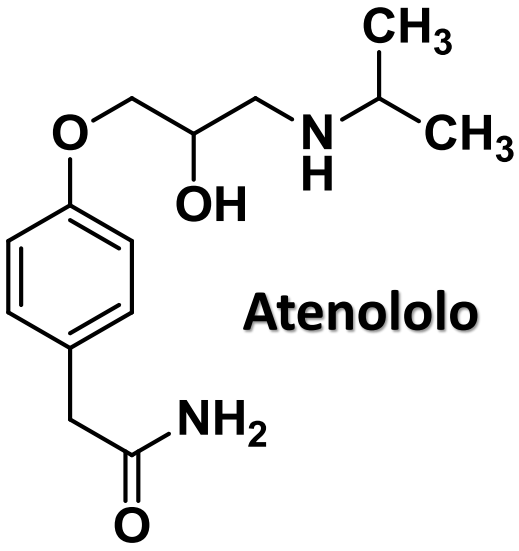
Gruppo <u>non direttamente</u> legato all'anello → **Antagonisti Puri**

β-Antagonisti

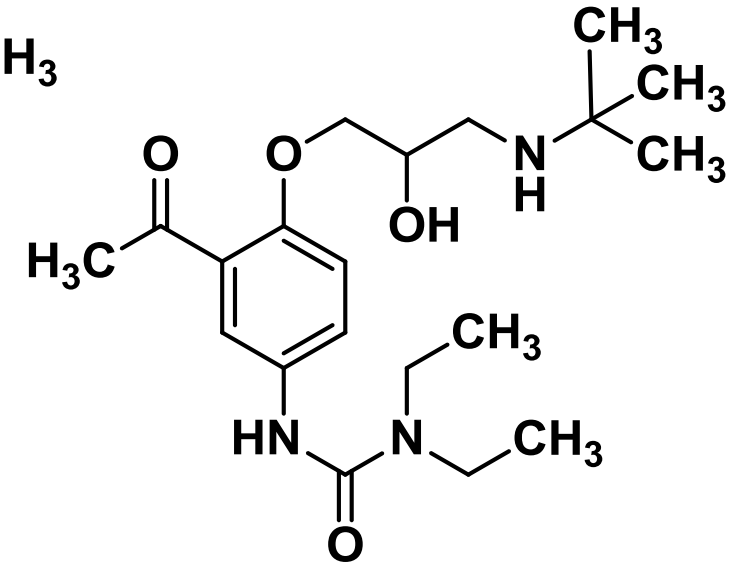
Derivati Arilossipropanolamminici β_1 Selettivi



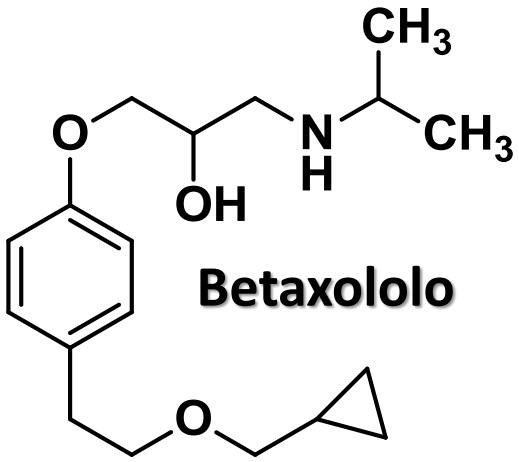
Acebutololo



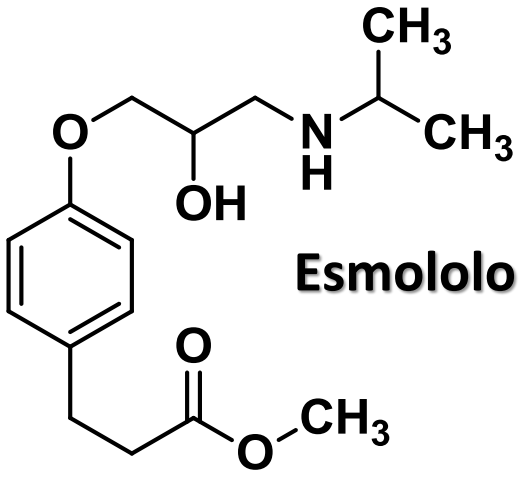
Atenololo



Celiprololo



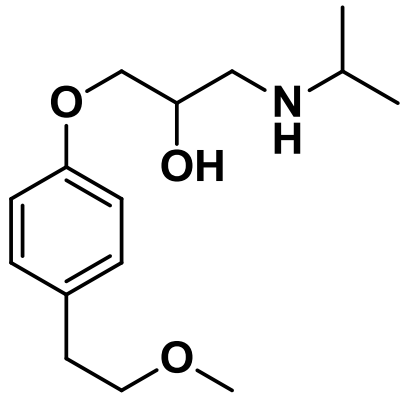
Betaxololo



Esmololo

β-Antagonisti

Derivati Arilossipropanolamminici β_1 Selettivi

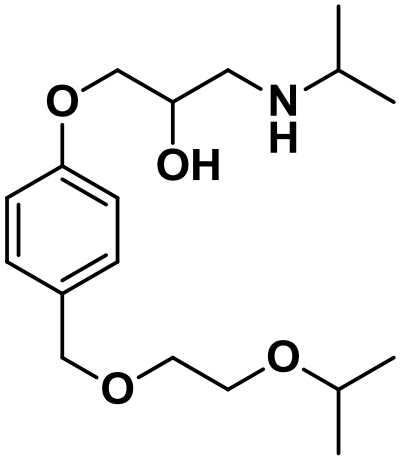


Metoprololo (Lopresor®)

S-(-) : attività β_1-bloccante (33:1)

R-(+) : attività β_2-bloccante (10:1)

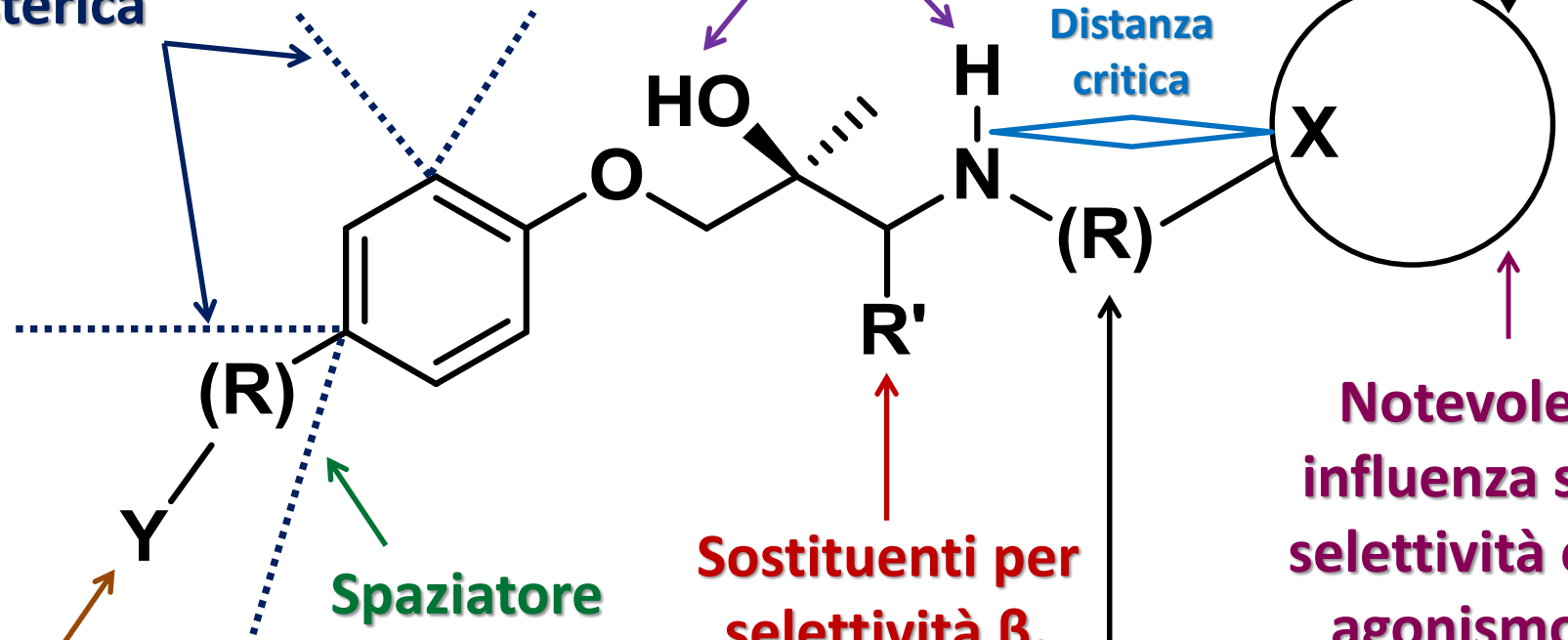
- Idrofilo: minimi effetti centrali
- Privo di attività simpatomimetica intrinseca



Bisoprololo (Cardicor®)

Altamente selettivo per il recettore β_1

β-Adrenergici: Requisiti strutturali



Libertà sterica

Essenziali

Ampia libertà sterica

Distanza critica

Notevole influenza su selettività ed agonismo

Accettore legame H

Spaziatore per Antagonismo Puro

Sostituenti per selettività β_2

L'ingombro sterico determina la potenza

β-Antagonisti: Indicazioni terapeutiche

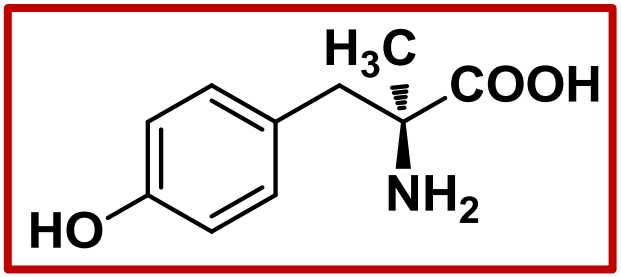
- Ipertensione

- Angina Pectoris
- Aritmie Cardiache
- Infarto Miocardio

- Glaucoma

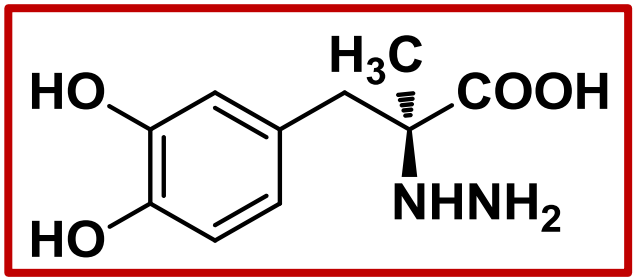
Antagonisti Adrenergici Indiretti

Inibitori Biosintesi Catecolamine



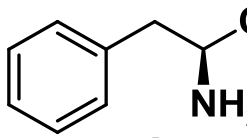
α-Metiltirosina

Inibizione



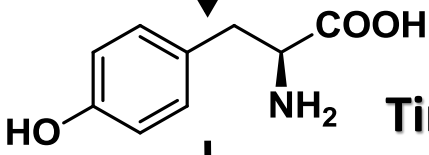
Carbidopa

Inibizione



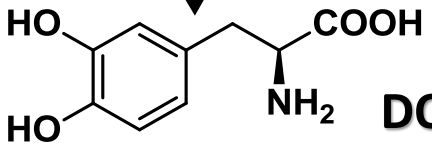
Fenilalanina

Fenilalanina idrossilasi



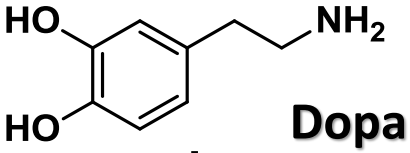
Tirosina

Tirosina idrossilasi



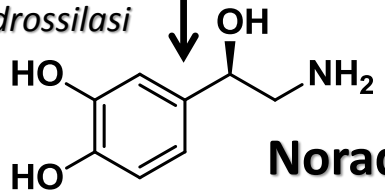
DOPA

DOPA decarbossilasi



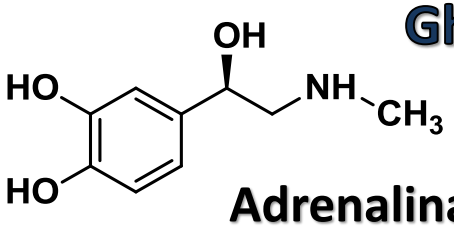
Dopamina

Dopamina β-idrossilasi



Noradrenalina

Ghiandole Surrenali



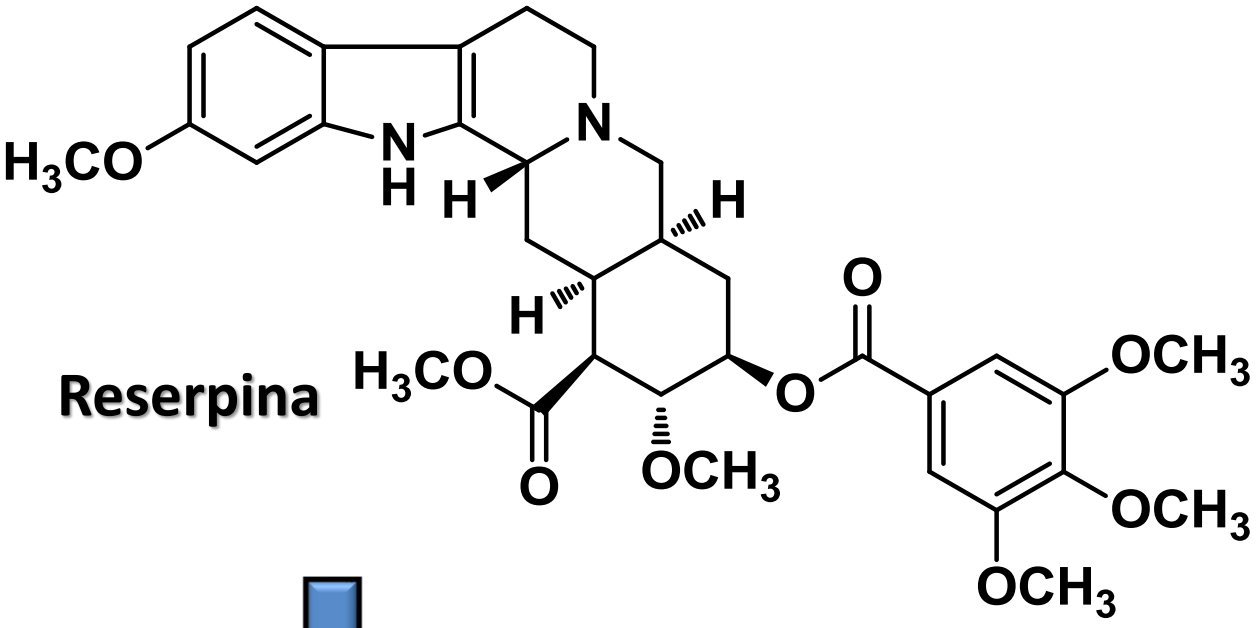
Adrenalina

Feniletanolamina N-metiltransferasi

Antagonisti Adrenergici Indiretti

Inibitori deposito di Catecolamine

Rauwolfia Serpentina

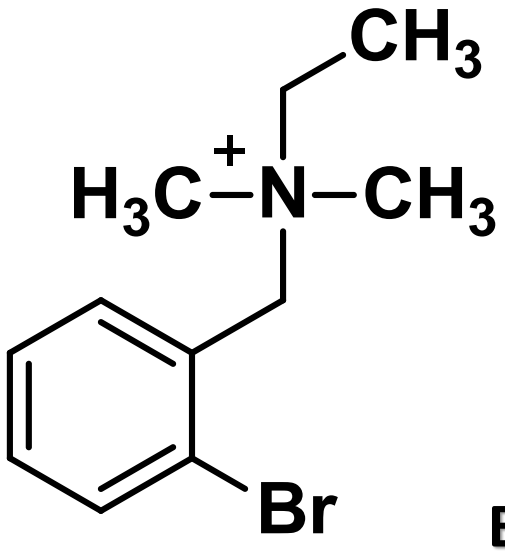


Reserpina

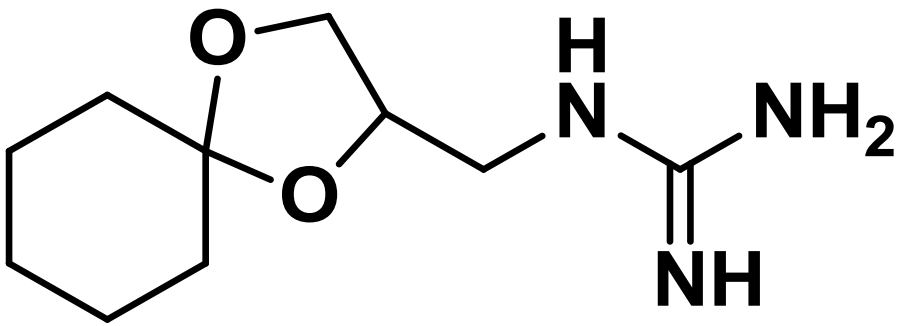
- Farmaco utilizzato come antipertensivo e antipsicotico fino agli anni ’50
- Ritirato dal commercio perché pro-depressivo

Antagonisti Adrenergici Indiretti

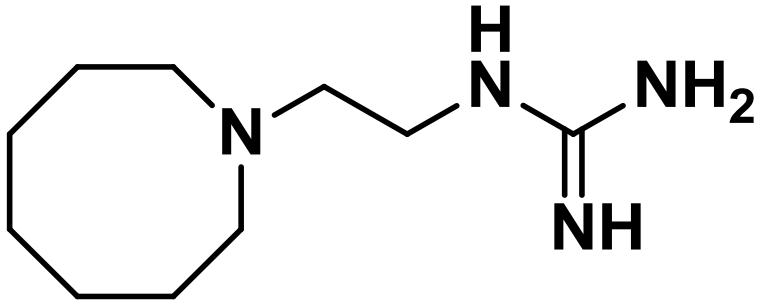
Inibitori deposito di Catecolamine



Bretilio



Guanadrel



Guanetidina

Antagonisti Adrenergici Indiretti

Meccanismo d'Azione

La **Reserpina** inibisce l'accumulo di NA bloccando il trasportatore vescicolare di monoamine *VMAT*

La **Guanetidina**, il **Bretilio** e il **Guanadrel** rimpiazzano la NA nelle vescicole presinaptiche