

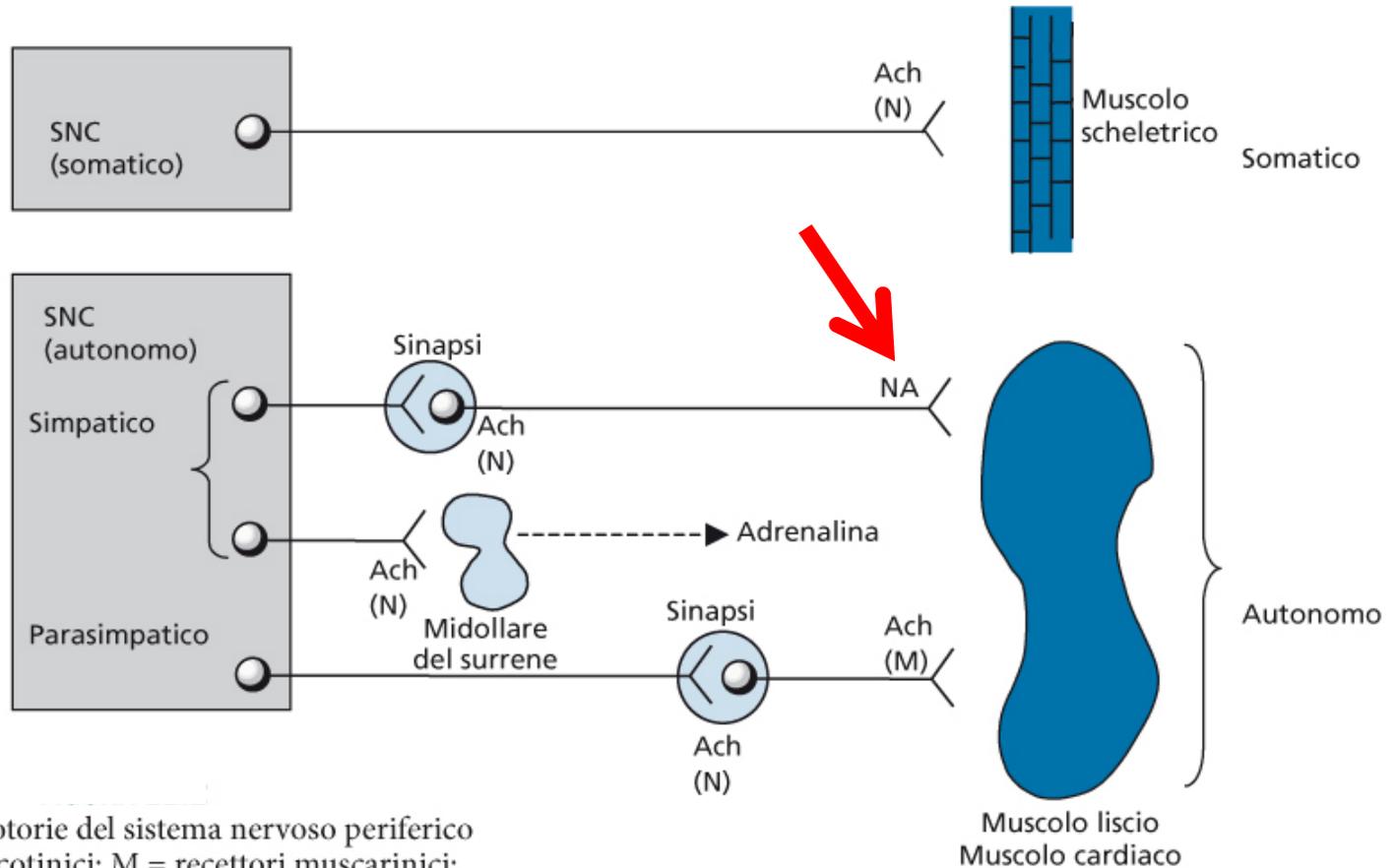
**Farmaci attivi sulla  
neurotrasmissione  
adrenergica**

# Localizzazione del sistema adrenergico

- SNC

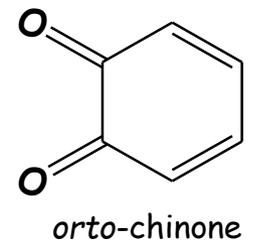
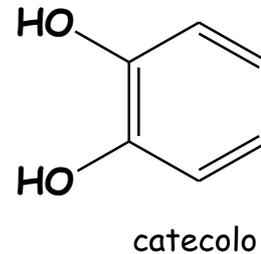
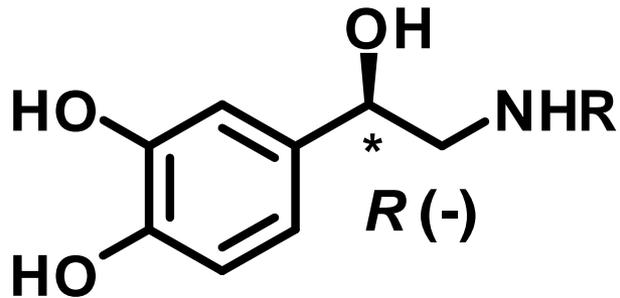
neurotrasmettitori nor-adrenalina e adrenalina

- SNA – (sinapsi post-gangliari del simpatico)  
neurotrasmettitore nor-adrenalina



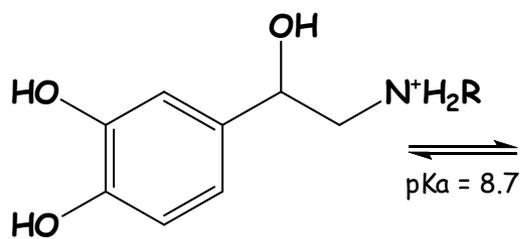
Fibre nervose motorie del sistema nervoso periferico  
 N = recettori nicotinici; M = recettori muscarinici;  
 Ach = acetilcolina; NA = noradrenalina

# Neurotrasmettitori del sistema adrenergico

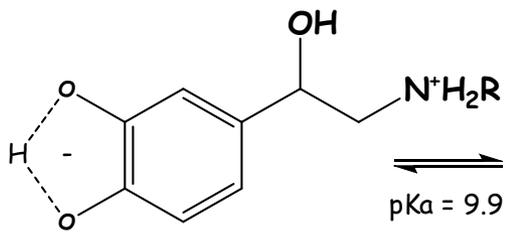


R = H, nor-adrenalina (NE) (norepinefrina)

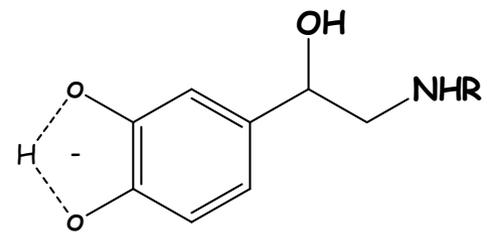
R = CH<sub>3</sub>, adrenalina (E) (epinefrina)



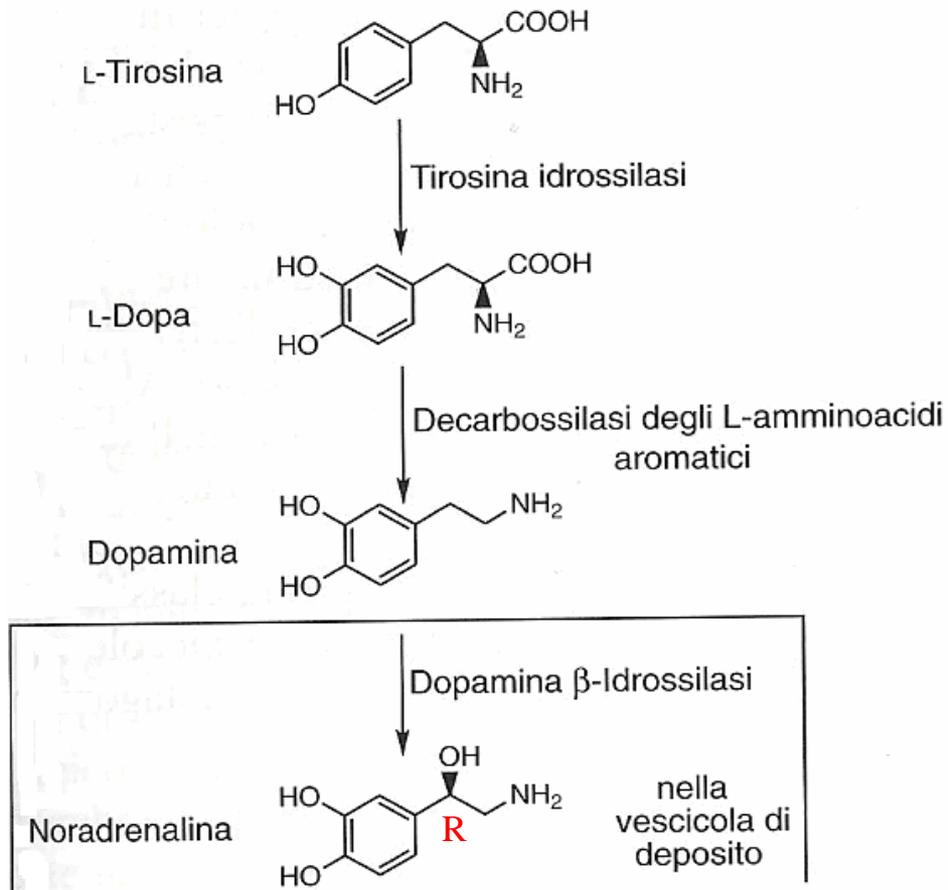
a pH = 7.4, questa forma  
protonata è presente al 95 %



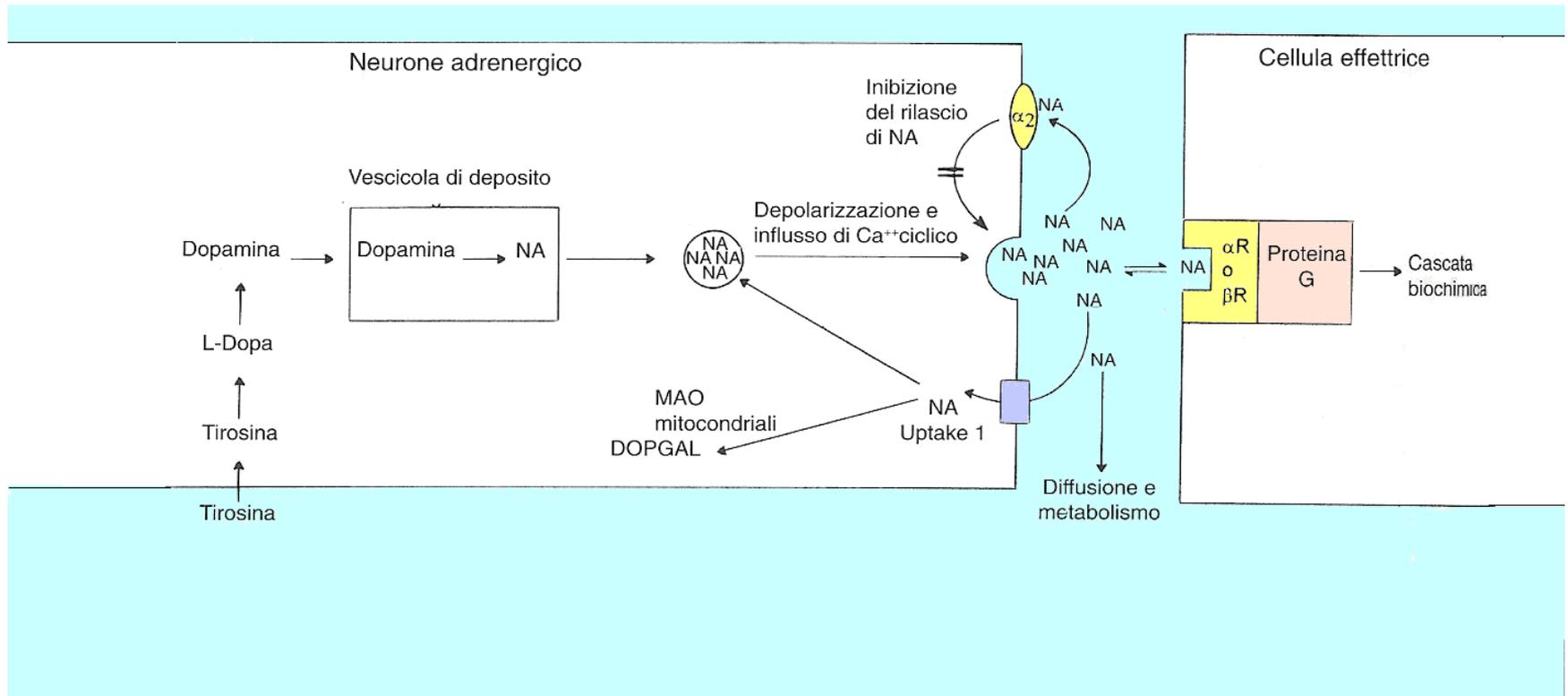
a pH = 7.4, questa forma  
zwitterionica è presente al 3 %



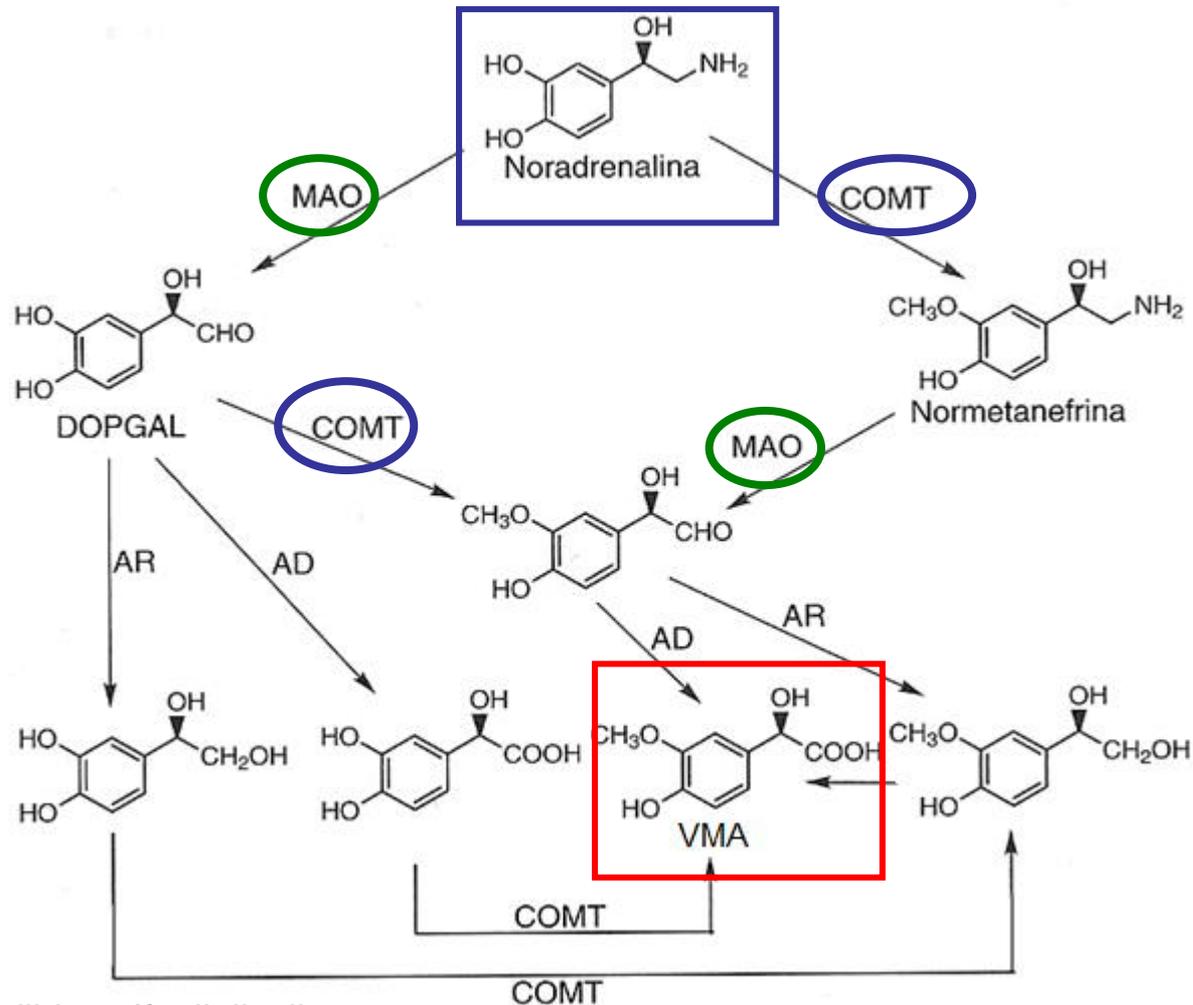
# Biosintesi della NA



# Schema degli eventi coinvolti nella neurotrasmissione adrenergica



# Metabolismo della noradrenalina



DOPGAL: aldeide diidrossifenilglicolica

AR: aldeide-reduttasi

AD: aldeide-deidrogenasi

VMA: acido vanilmandelico

**MAO**

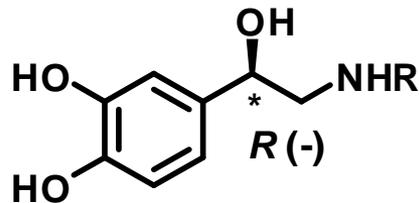
**monoammino ossidasi**

**COMT**

**catecol-O-metiltransferasi**

# Recettori adrenergici

- Sono suddivisi in due principali classi ( $\alpha$  e  $\beta$ ), individuate in base alla potenza delle loro risposte a differenti agonisti adrenergici (Ahlquist, 1948):
  - recettore  $\alpha$ : adrenalina > nor-adrenalina > isoproterenolo
  - recettore  $\beta$ : isoproterenolo > adrenalina > nor-adrenalina

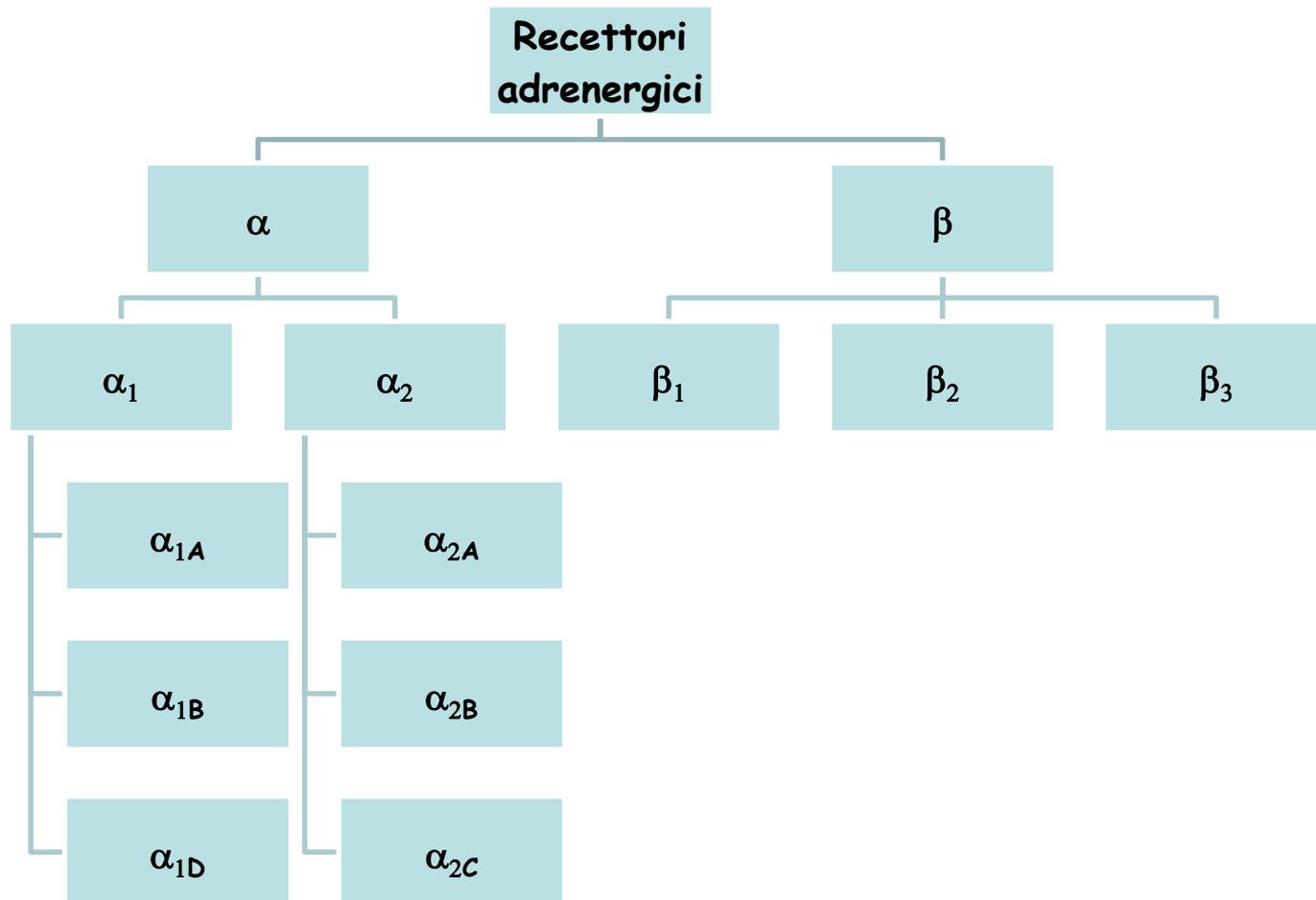


R = H, nor-adrenalina (NA)

R = CH<sub>3</sub>, adrenalina (A)

R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isoproterenolo (isoprenalina)

# Classificazione dei recettori adrenergici



## I recettori adrenergici sono tutti metabotropici

	Proteina G	Effettore	Azione fisiologica
$\alpha_1$	$G_q$	PLC	Contrazione muscolatura liscia vasale, bronchiale, uterina (rilasciamento muscolatura liscia gastro-intestinale)
$\alpha_2$	$G_i$	AC (inib.)	Recettore <b>prevalentemente presinaptico</b> inibitorio
$\beta_1$	$G_s$	AC (attiv)	Localizzato principalmente nel miocardio dove ha effetto eccitatorio (inotropo, dromotropo e cronotropo +)
$\beta_2$	$G_s$	AC (attiv)	Rilassamento muscolatura liscia bronchiale, vasale ed uterina
$\beta_3$	$G_s$	localizzazione e ruolo incerti (tessuto adiposo: aumenta lipolisi)	

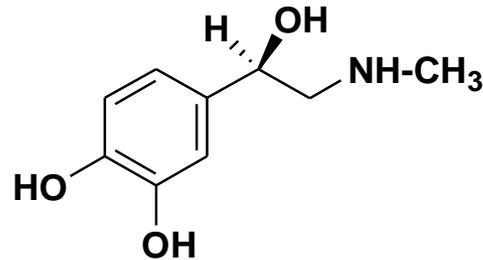
PLC = fosfolipasi C; AC = adenilato ciclasi

<b>Organo o tessuto</b>	<b>Tipo di recettore</b>	<b>Risposta</b>
Arteriole, vasi della muscolatura liscia	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_2$	<b><u>Costrizione</u></b> <b>Dilatazione</b>
Occhio (muscolo radiale)	$\alpha_1$	<b>Contrazione (dilatazione della pupilla)</b>
Cuore	$\beta_1$	<b>Aumento della forza di contrazione, frequenza cardiaca e velocità di conduzione</b>
Intestino	$\alpha_1, \beta_2$	<b>Diminuzione della motilità</b>
Polmoni	$\beta_2$	<b>Rilassamento (dilatazione bronchiale)</b>
Utero	$\alpha_1$ $\beta_2$	<b>Contrazioni in gravidanza</b> <b>Rilassamento</b>
Fegato	$\alpha_1, \beta_2$	<b>Aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi</b>
Cellule adipose	$\alpha_1, \beta_3$	<b>Lipolisi</b>

# Applicazioni terapeutiche

Azione farmacologica	Principale effetto fisiologico	Effetto farmacologico	Indicazioni terapeutiche
<b>Antagonista <math>\alpha_1</math></b> <b>Agonista <math>\alpha_2</math></b> (a livello centrale)	rilassamento muscolatura liscia vasale	vasodilatazione	ipertensione
<b>Agonista <math>\beta_2</math></b>	rilassamento m. l. bronchiale	broncodilatazione	asma, malattie polmonari ostruttive
<b>Agonista <math>\beta_2</math></b>	rilassamento m. l. uterina	Inibizione contrazioni uterine	antiabortivo
<b>Antagonisti <math>\beta_1</math></b>	effetti inotropi, cronotropi e dromotropi negativi	rallentamento forza, freq. e veloc. conduzione	trattamento aritmie cardiache, angina e ipertensione
<b>Agonista <math>\alpha_1</math></b>	contrazione muscolatura liscia vasale	vasocostrizione	decongestionante nasale ipotensione

# (-) Adrenalina

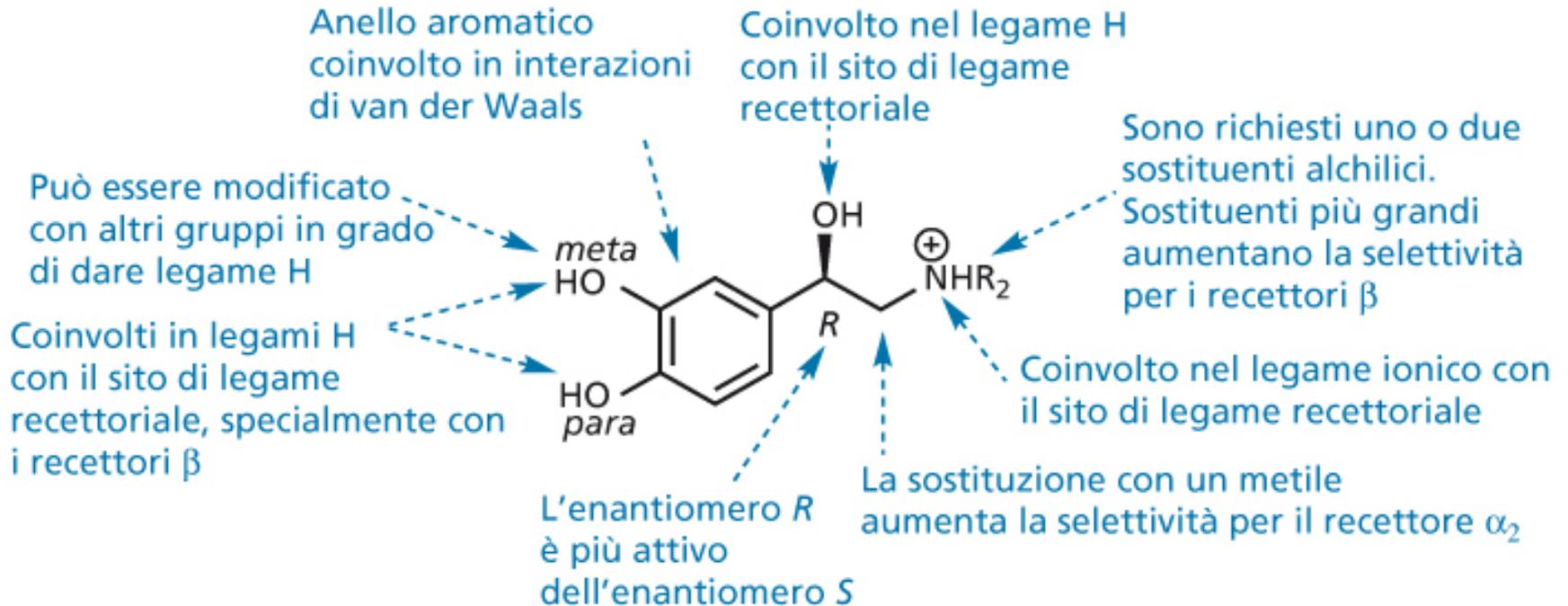


**È utilizzata:**

- per stimolare il cuore (agonista  $\beta_1$ ) (**arresto cardiaco**)
- per alleviare le crisi asmatiche (agonista  $\beta_2$ ) (**shock anafilattico**)
- per trattare le crisi ipotensive (agonista  $\alpha_1$ )
- per inibire le contrazioni uterine (agonista  $\beta_2$ )
- come decongestionante nasale (agonista  $\alpha_1$ )



# Riepilogo studi SAR

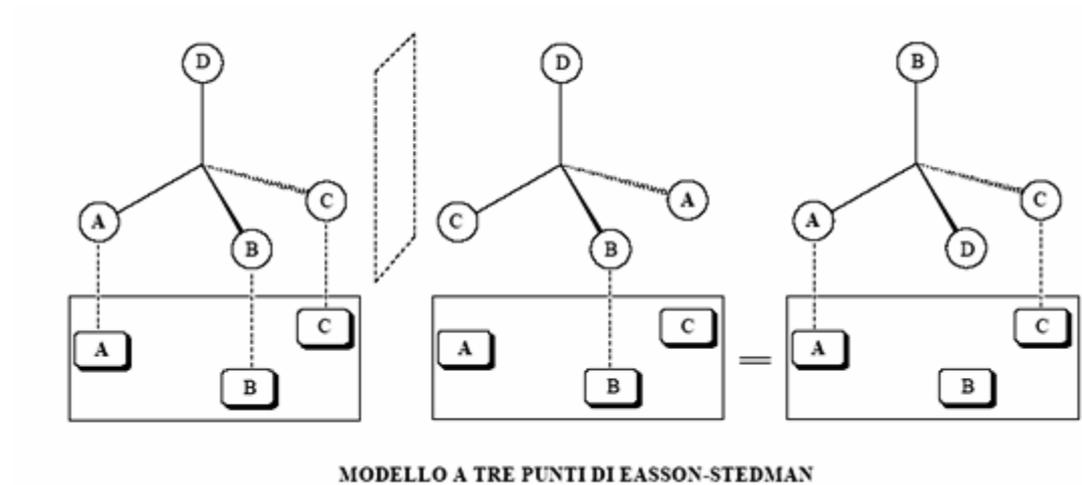
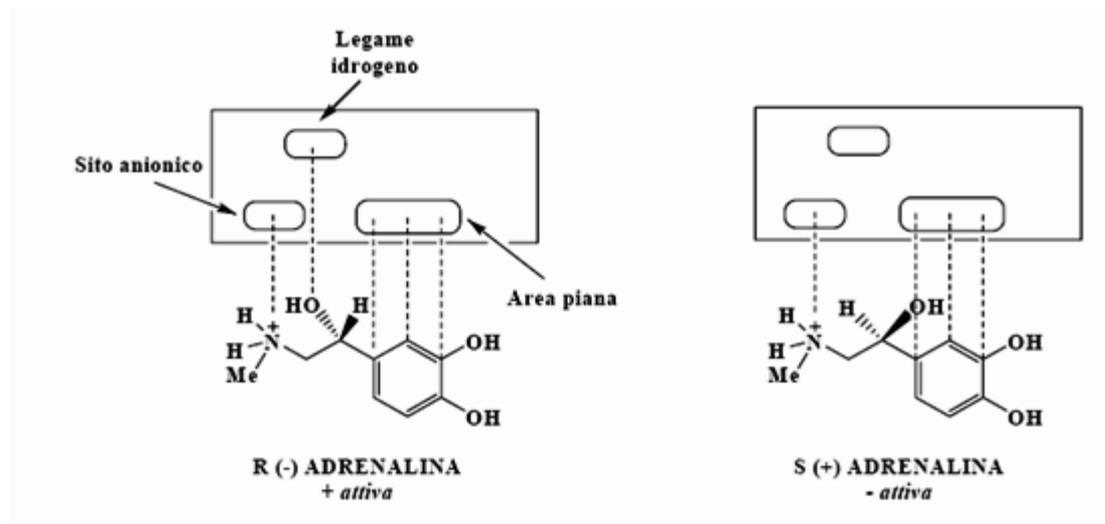


Gruppi importanti per il legame.

- **Gruppo amminico:** necessario per l'attività. Ammine I e II hanno buona attività, le terziarie e i sali d'ammonio quaternari sono inattivi. Sostituenti più ingombranti del metile aumentano la selettività per i recettori  $\beta$ .
- **Gruppo alcolico in  $\beta$ :** enantiomero R più attivo di S. E' importante ma non essenziale per l'attività. La dopamina mantiene infatti una certa attività ma la potenza è notevolmente inferiore
- **Ossidrili fenolici:** importanti per l'attività **soprattutto nei confronti del recettore  $\beta$** , quello in meta può essere sostituito con un altro gruppo in grado di formare legami idrogeno
- **Sostituenti alchilici in  $\alpha$ :** riducono l'attività sia nei confronti dei recettori  $\alpha$  che  $\beta$ . La sostituzione con un metile, in particolare lo stereoisomero 1R,2S, rende la molecola selettiva per i recettori  $\alpha$ **2**.

# Configurazione in C-1 dell'eutomero

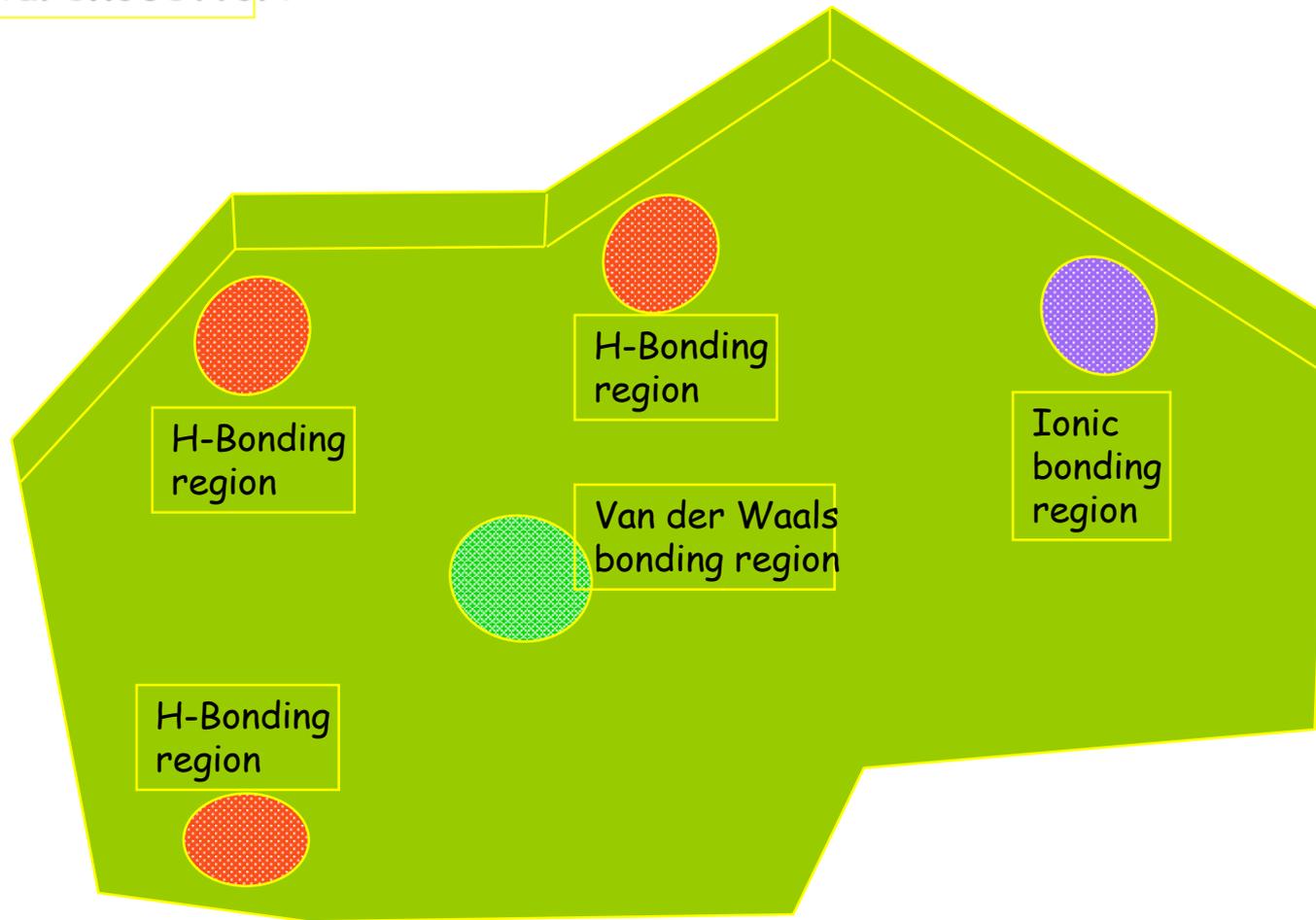
## Ipotesi di EASSON-STEDMAN (1933)



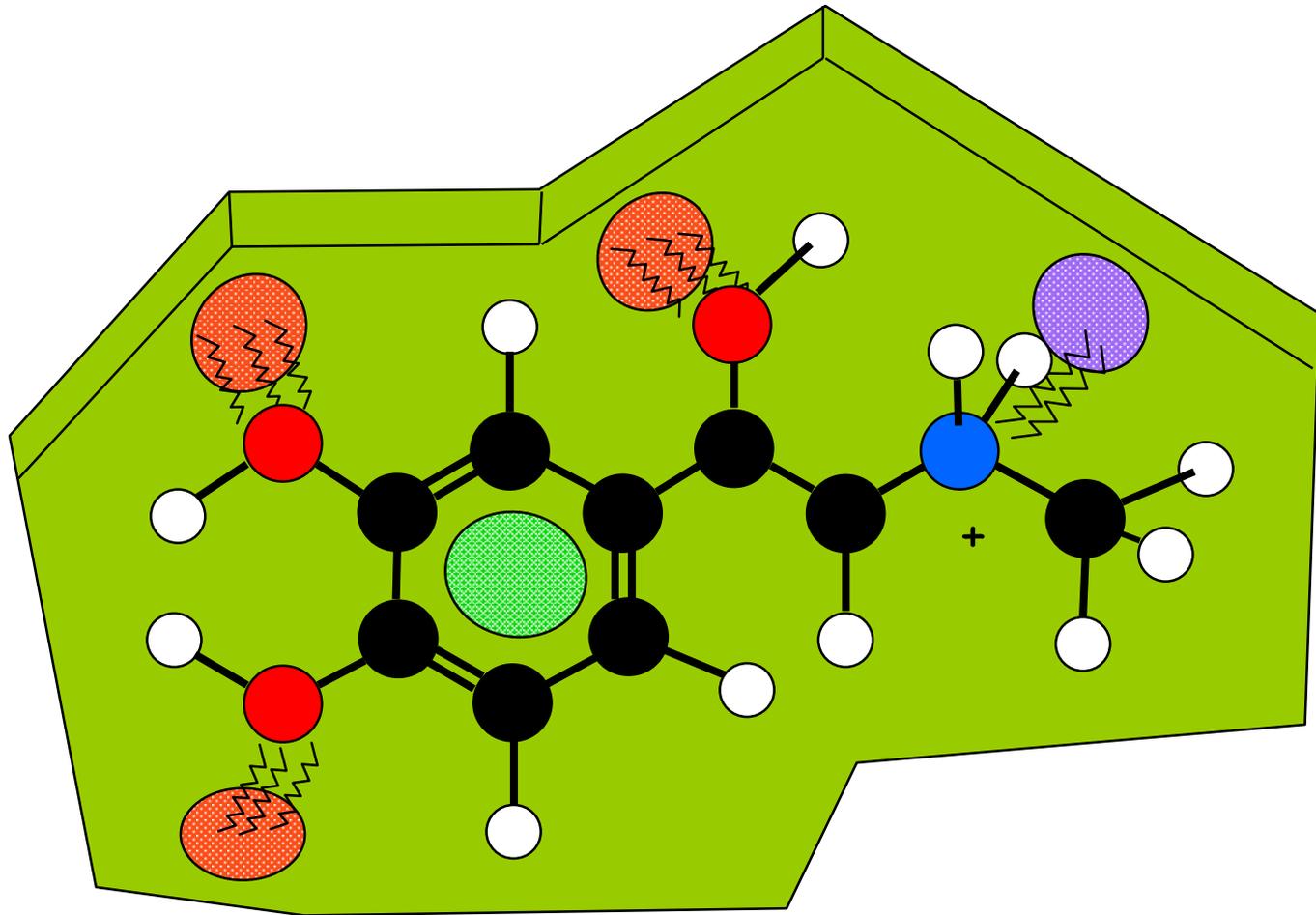
MODELLO A TRE PUNTI DI EASSON-STEDMAN

- si può variare la lunghezza e l'ingombro del gruppo per introdurre la selettività

## $\alpha$ -Adrenocettori

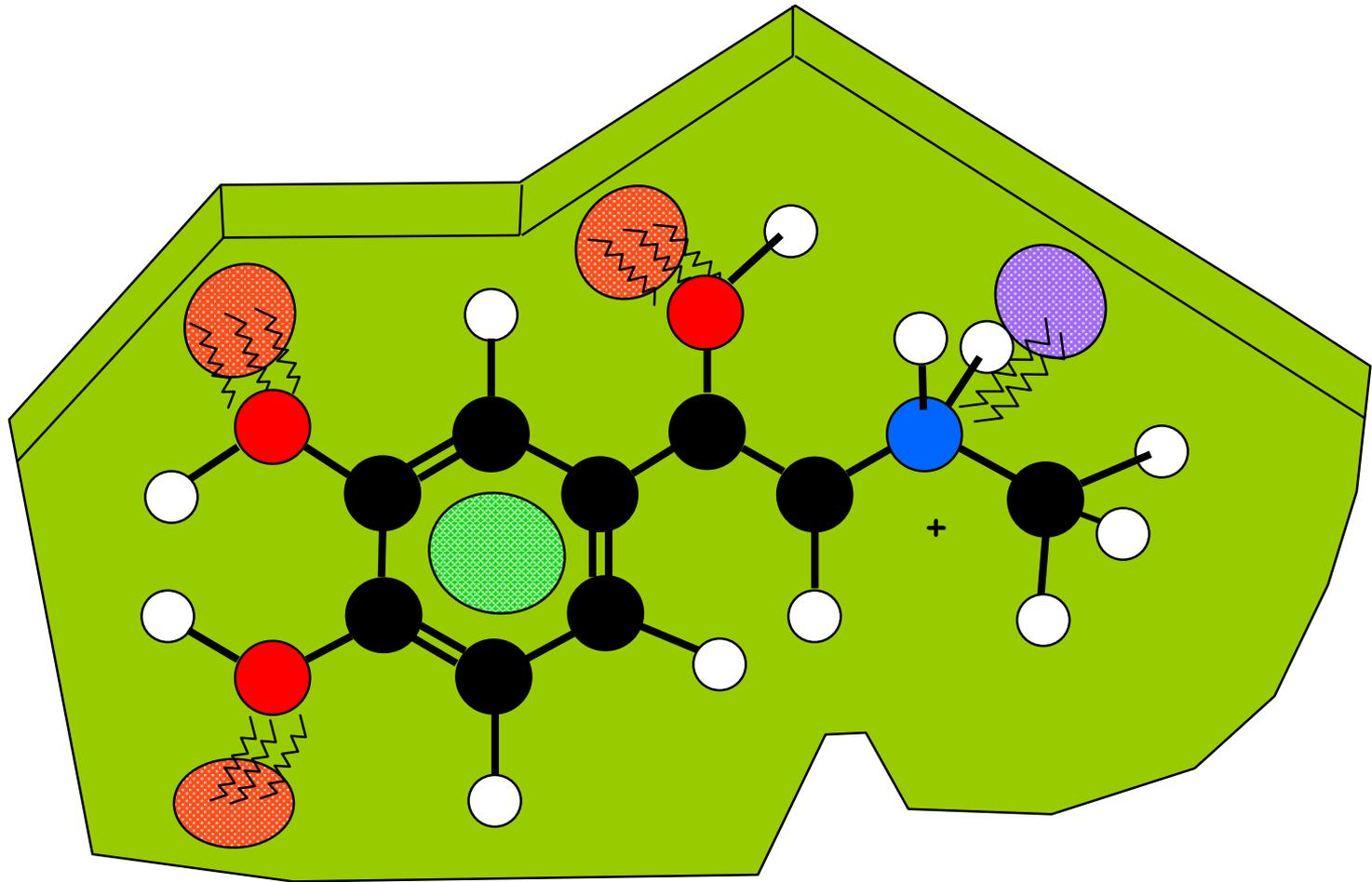


# $\alpha$ -Adrenocettori



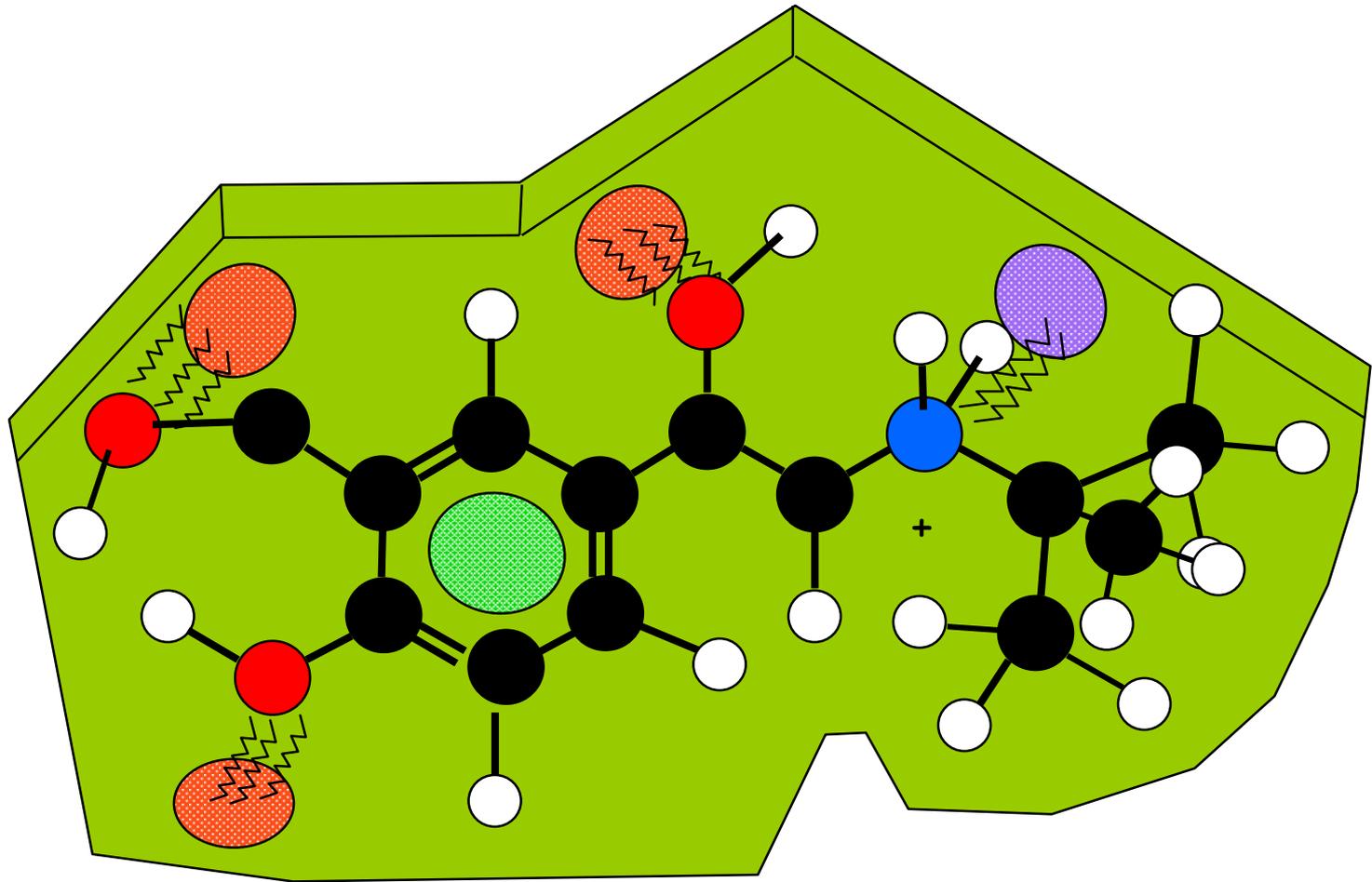
ADRENALINE

# $\beta$ -Adrenocettori



ADRENALINE

# $\beta$ -Adrenoceptor

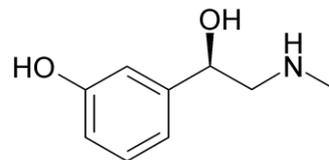
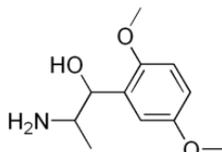
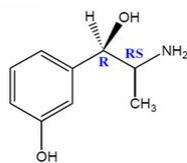


SALBUTAMOL

# Agonisti $\alpha$ -adrenergici

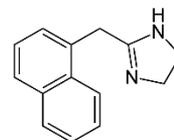
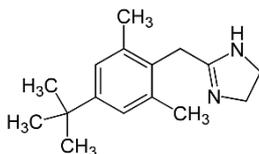
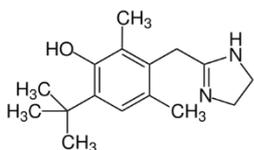
- **Agonisti- $\alpha_1$**  (decongestionanti nasali, vasopressori)

- feniletanolammine



- (metaraminolo, metossamina, fenilefrina)

- 2-arilimidazoline



- (ossimetazolina, xilometazolina, nafazolina)

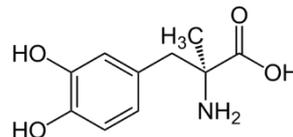
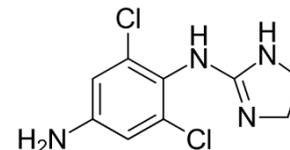
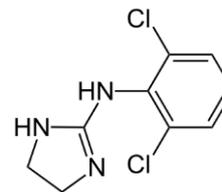
- **Agonisti- $\alpha_2$**  (antiipertensivi, glaucoma)

- 2-amminoimidazoline

- (clonidina, apraclonidina)

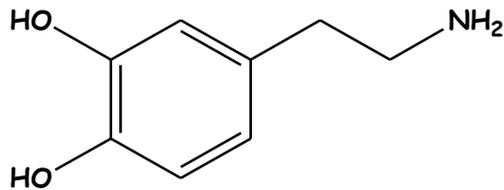
- altri

- (metildopa)

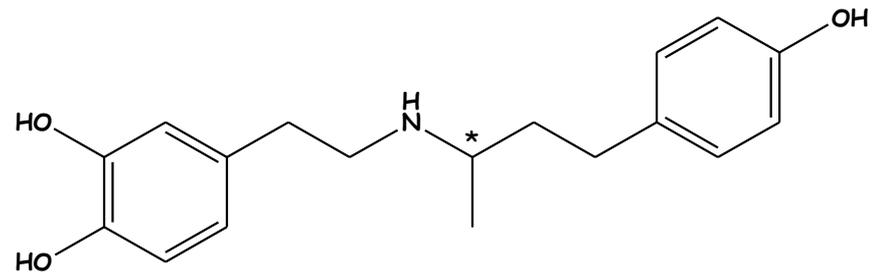


# Agonisti $\beta$ -adrenergici

- Feniletanolammine**  
 **$\beta_1$ -agoniste**



DOPAMINA



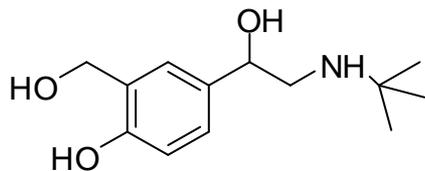
DOBUTAMINA  
Dobutrex

La miscela racemica ha attività diretta sui recettori  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  ma la risposta farmacologica è simile a quella di un agonista  $\beta_1$  selettivo (trattamento aritmie cardiache)

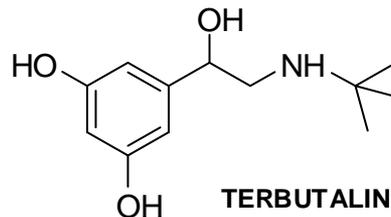
ENANTIOMERI	RECETTORI
(R)-(+)-Dobutamina	$\beta_{10}$ agon. $\alpha_1$ antag.
(S)-(-)-Dobutamina	$\beta_1$ agon. $\alpha_1$ agon.
(±)-Dobutamina	$\alpha_1 + \beta$

# Feniletanolammine $\beta_2$ -agoniste

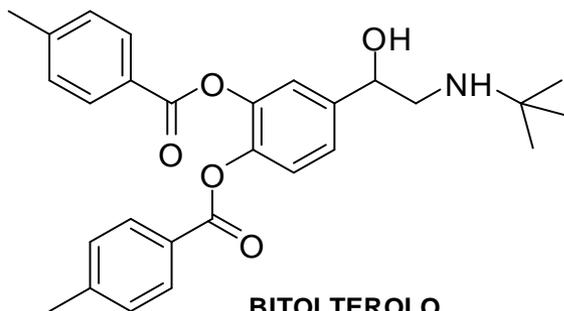
Utilizzati per il trattamento dell'asma e  
per ritardare una nascita prematura



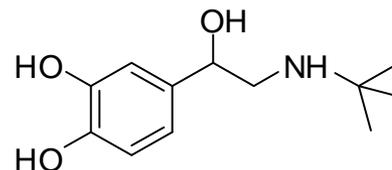
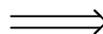
**SALBUTAMOLO**  
(Ventolin)  
(*R*)-Levalbuterolo  
(chiral switching)



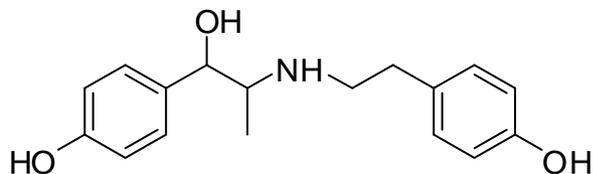
**TERBUTALINA**  
(Bricanyl)



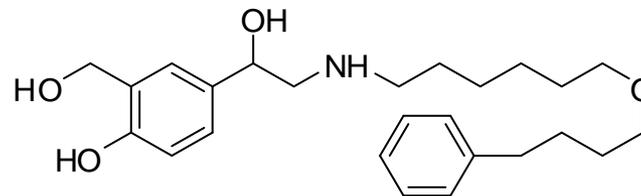
**BITOLTEROLO**  
(Asmalene)



**COLTEROLO**



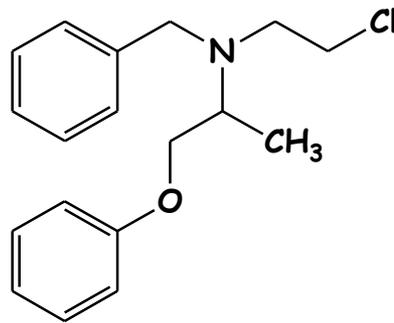
**RITODRINA**  
(Prepar)



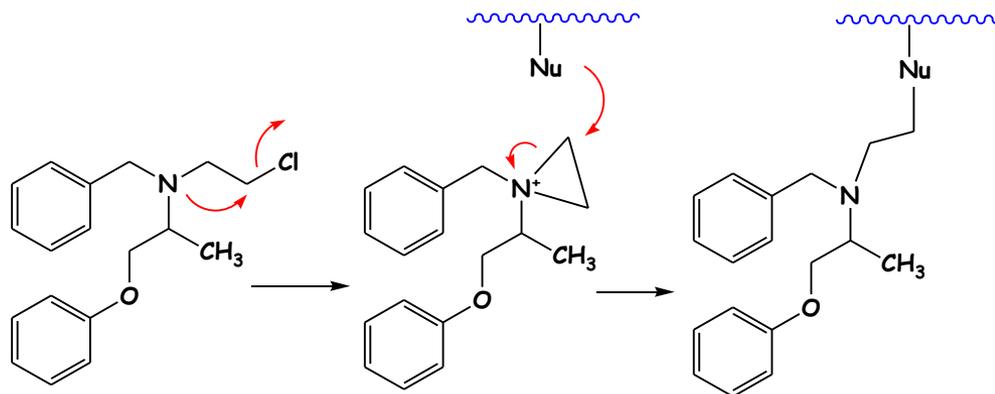
**SALMETEROLO**  
(Salmeterol)

# **Farmaci Simpaticolitici**

# $\alpha$ -Antagonisti non selettivi



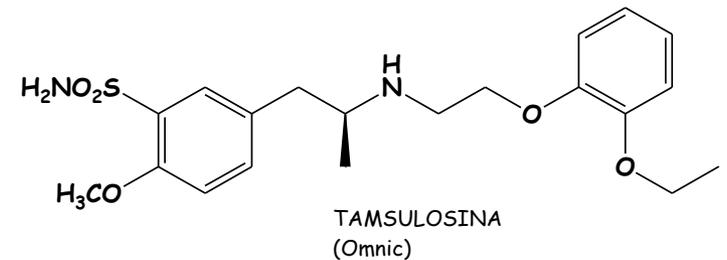
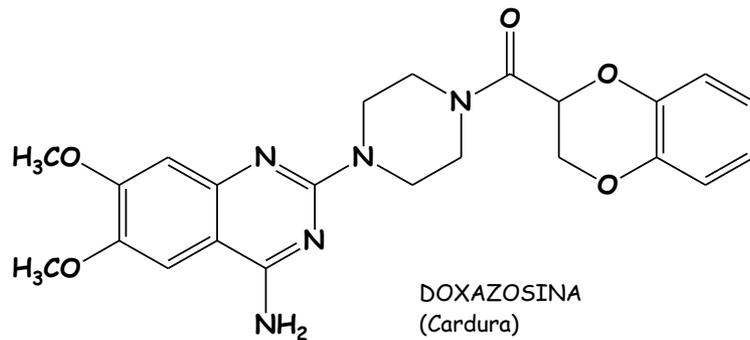
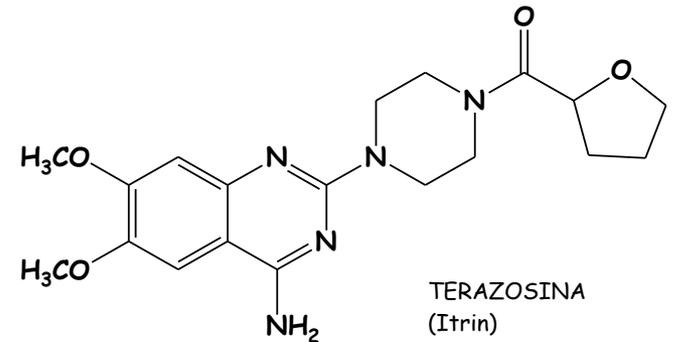
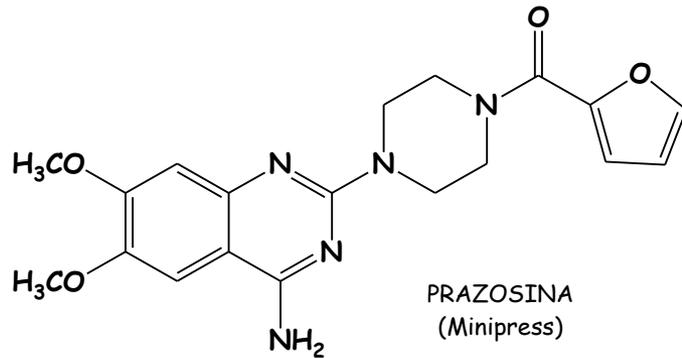
FENOSSIBENZAMINA



FENOSSIBENZAMINA

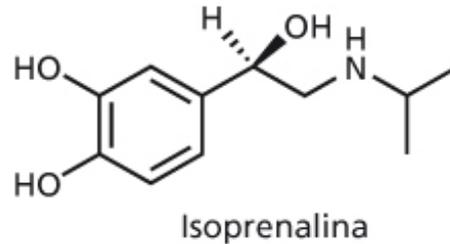
# $\alpha_1$ -Antagonisti

Utilizzati come antipertensivi e nella cura dell'iperplasia prostatica benigna

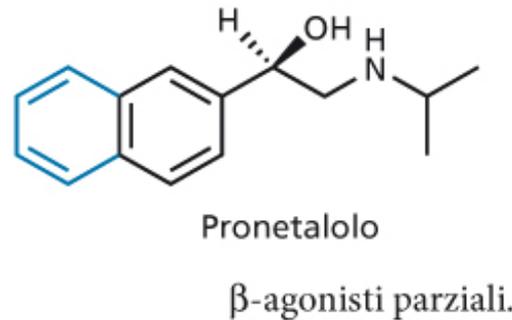
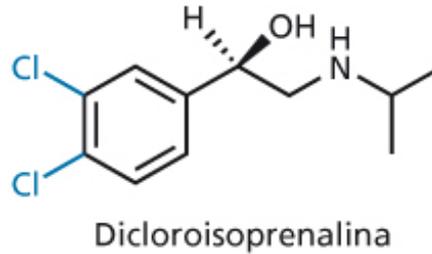


# $\beta$ -Antagonisti

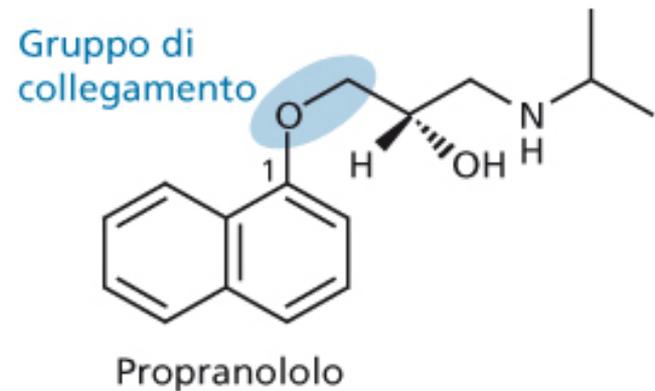
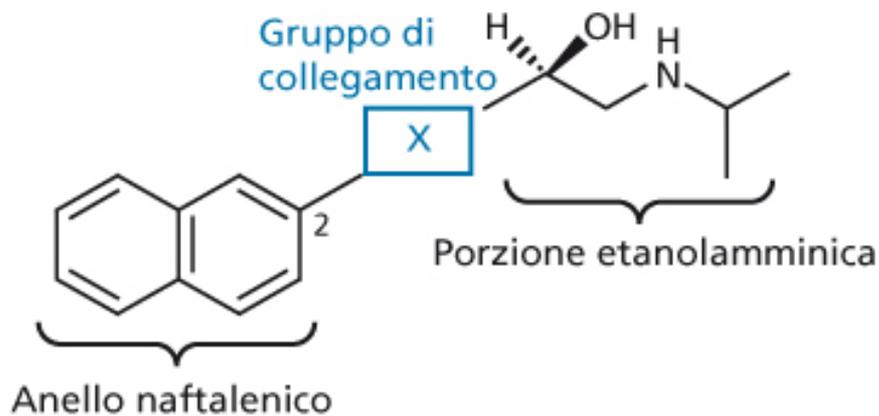
## $\beta$ -bloccanti di prima generazione



← Agonista



Il I  $\beta$ -bloccante ad essere utilizzato in terapia nel trattamento di aritmie cardiache, angina e ipertensione



Strategie di omologazione di catena e la scoperta del propranololo.

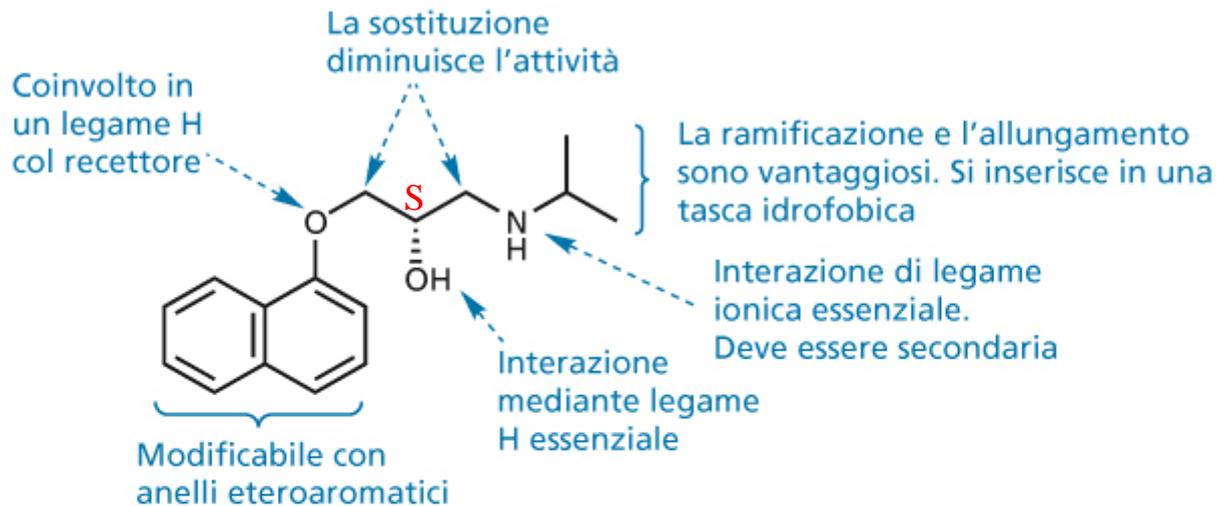
Propranololo: antagonista selettivo con attività 10-20 volte superiore a quella del pronetalo

Introdotta in terapia per il trattamento dell'angina

Utilizzato come racemato anche se l'enantiomero S è responsabile dell'attività

# $\beta$ -Antagonisti

## Arilossipropanolammine ( $\beta$ -bloccanti)



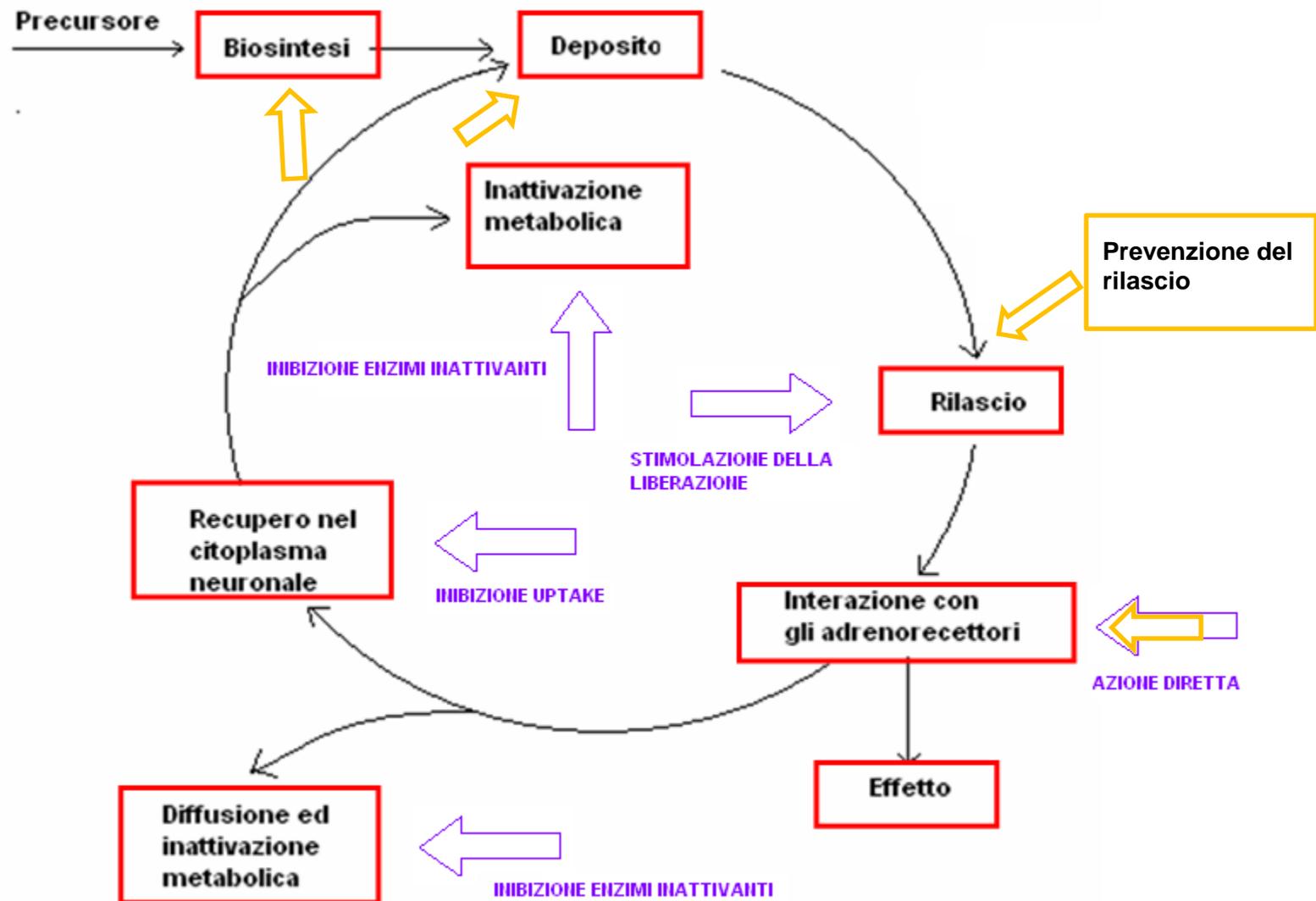
Relazioni struttura-attività delle arilossipropanolammine.

**Altri farmaci che  
influenzano la trasmissione  
adrenergica**

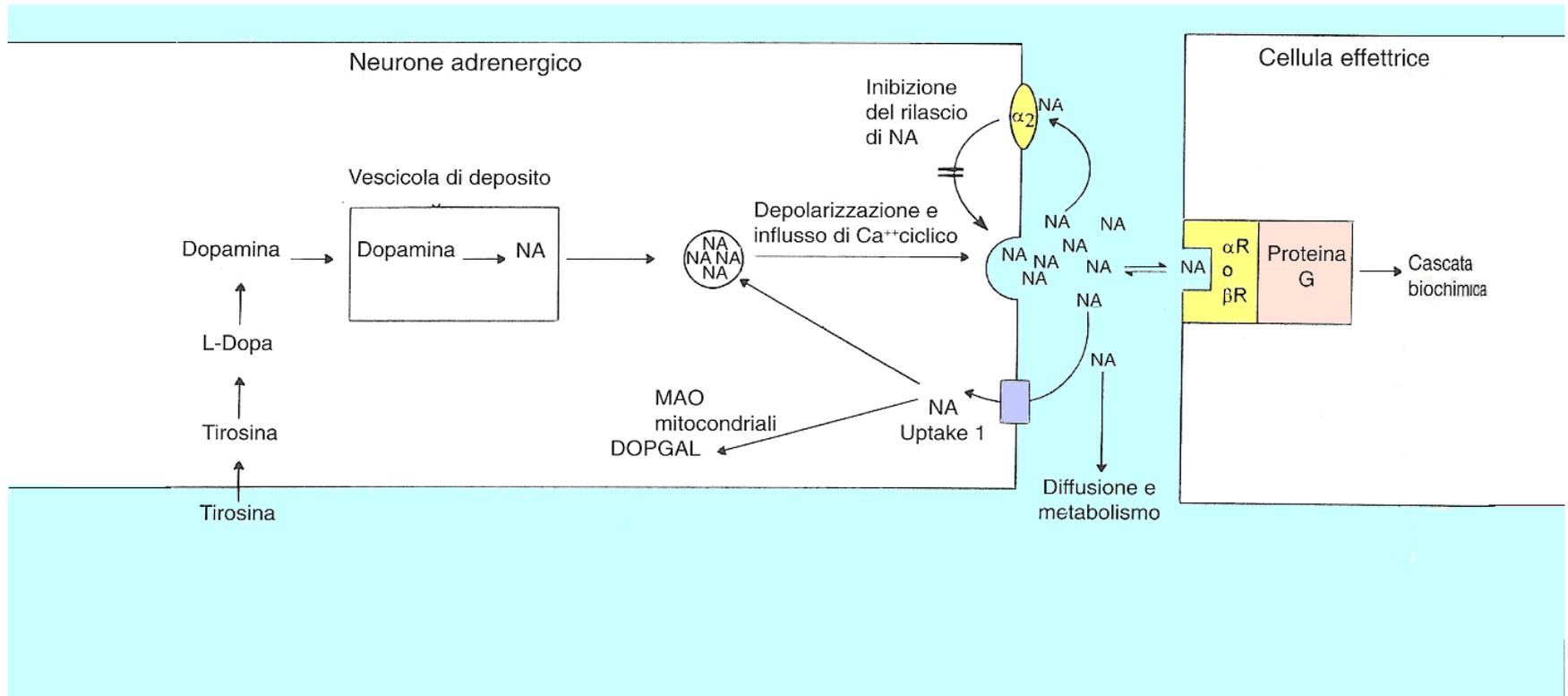
# Ciclo delle amine adrenergiche e farmaci ad azione diretta ed indiretta

— Azione antagonista

— Azione agonista

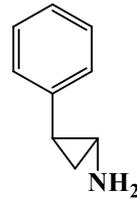


# Schema degli eventi coinvolti nella neurotrasmissione adrenergica

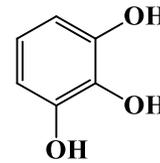


# Agonisti indiretti

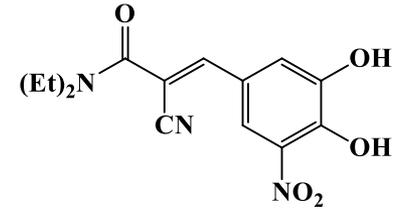
Inibizione degli enzimi inattivanti



Tranicipromina  
(anti MAO)

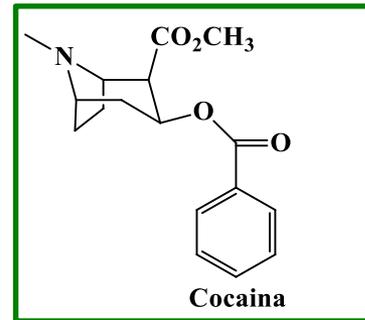


Pirogallolo  
(anti-COMT)

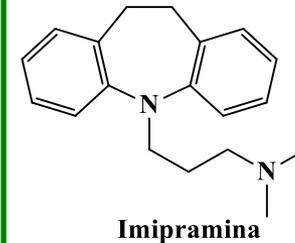


Entacapone  
(anti-COMT)

Inibizione uptake-1

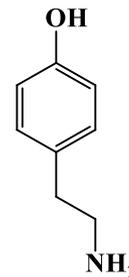


Cocaina

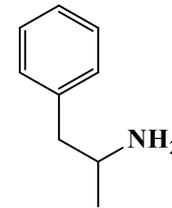


Imipramina

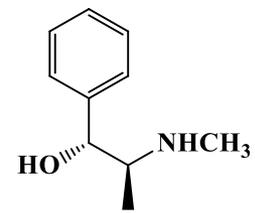
Stimolazione liberazione di  
NA attraverso il suo  
spiazzamento dalle vescicole



Tiramina



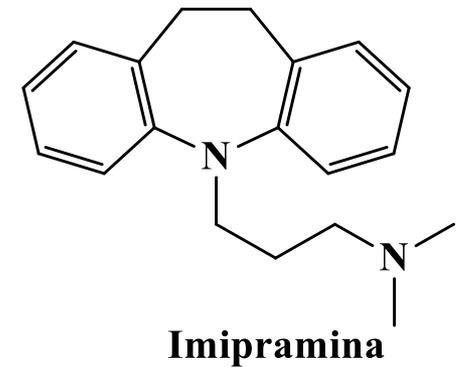
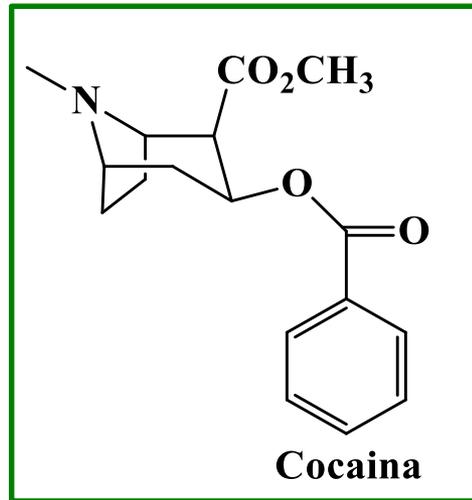
Amfetamina



Efedrina (1R,2S)  
(azione dualistica)

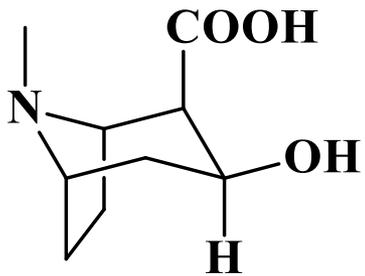
# Agonisti indiretti

Inibizione uptake-1

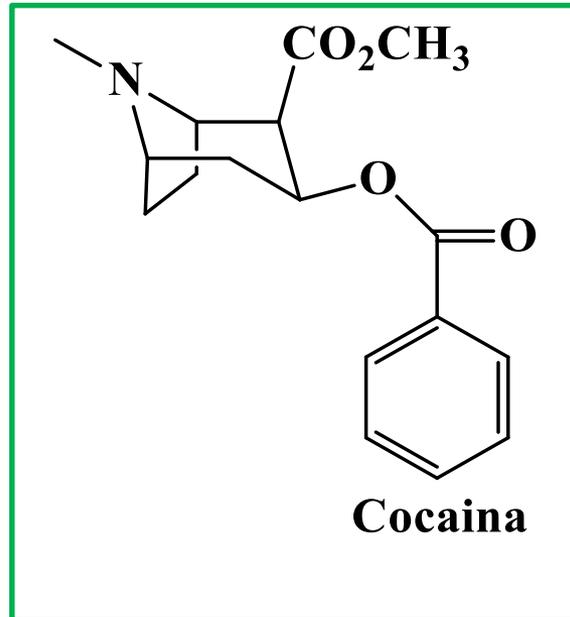


# Cocaina

(Metil (1R,2R,3S,5S)-3- (benzoilossi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]-octan-2-carbossilato)  
Alcaloide contenuto nelle foglie della coca (*Erythroxylum coca*), pianta originaria del Sud America. 0.7-2 % di alcaloidi di cui il 40-50% è costituito da cocaina.



**ECGONINA**

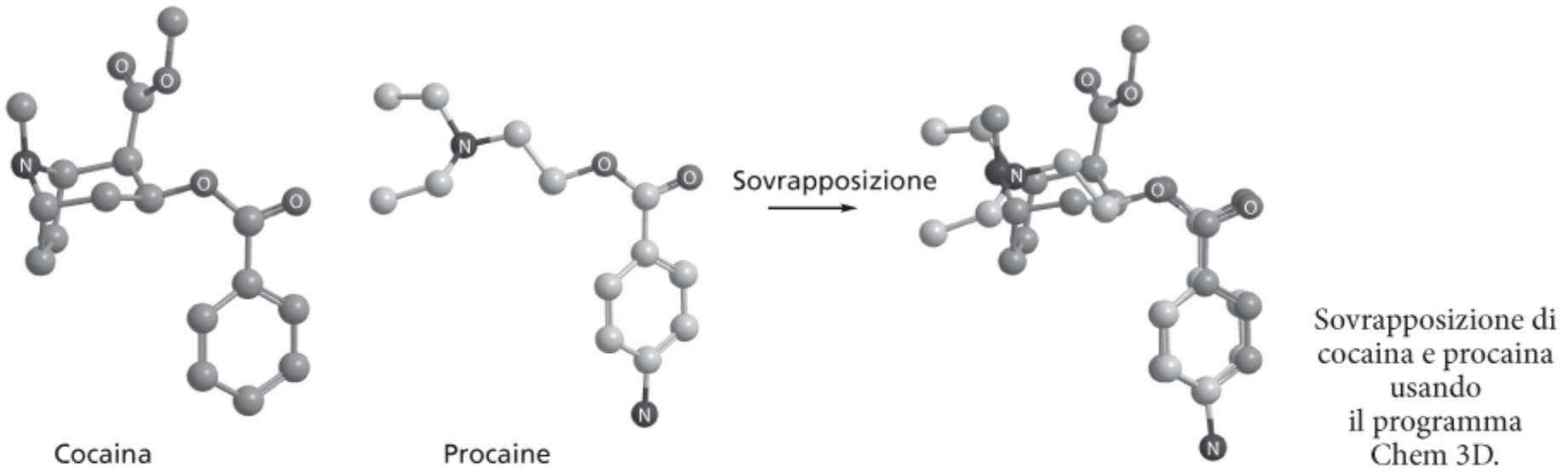
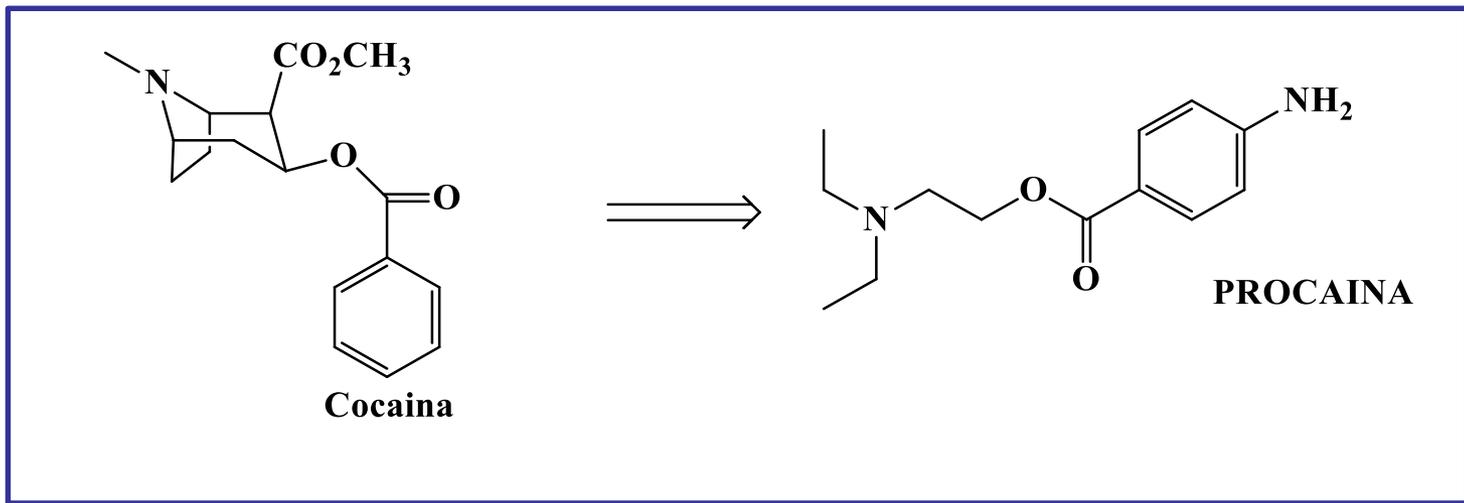


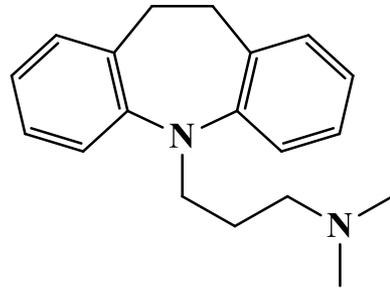
**Cocaina**



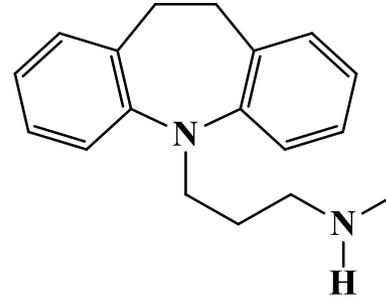
- Nel SNA, inibisce il riassorbimento della NA a livello presinaptico
- Nel SNC, inibisce il riassorbimento della DA oltre che della NA
- Attività di anestetico locale

# Cocaina come modello per nuovi anestetici locali



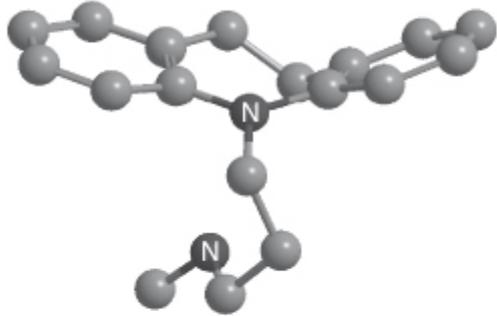


**Imipramina**

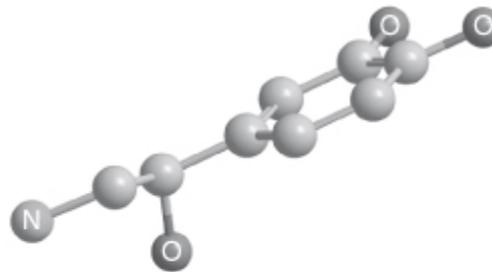


**Desipramina**

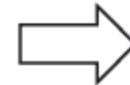
**Antidepressivi triciclici:** inibiscono la ricaptazione della noradrenalina a livello presinaptico nel SNC



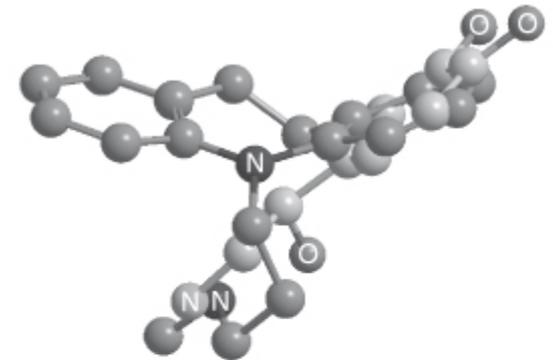
**Desipramina**



**Noradrenalina**



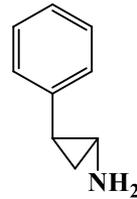
Sovrapposizione



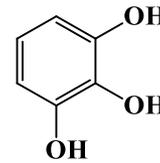
Sovrapposizione di desipramina e noradrenalina.

# Agonisti indiretti

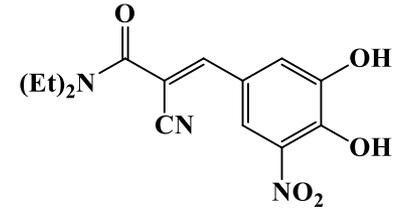
Inibizione degli enzimi inattivanti



Tranicipromina  
(anti MAO)

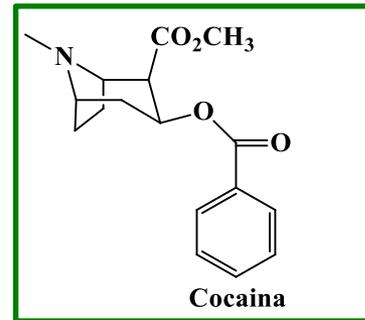


Pirogallolo  
(anti-COMT)

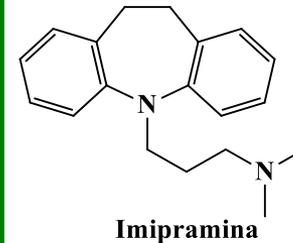


Entacapone  
(anti-COMT)

Inibizione uptake-1

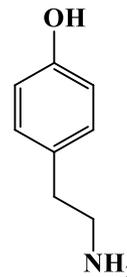


Cocaina

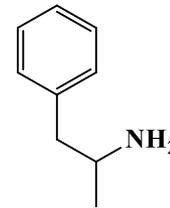


Imipramina

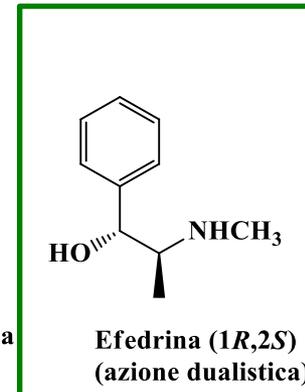
Stimolazione liberazione di  
NA attraverso il suo  
spiazzamento dalle vescicole



Tiramina

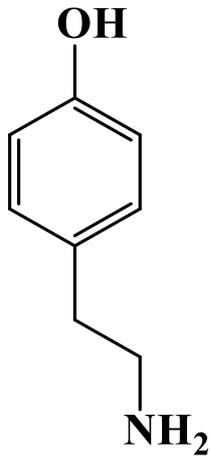


Amfetamina

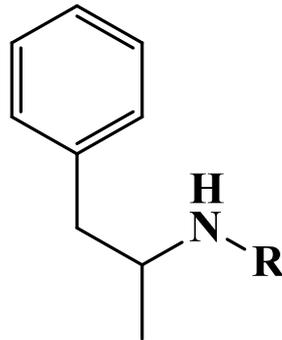


Efedrina (1R,2S)  
(azione dualistica)

## Stimolazione liberazione di NA attraverso il suo spiazzamento dalle vescicole

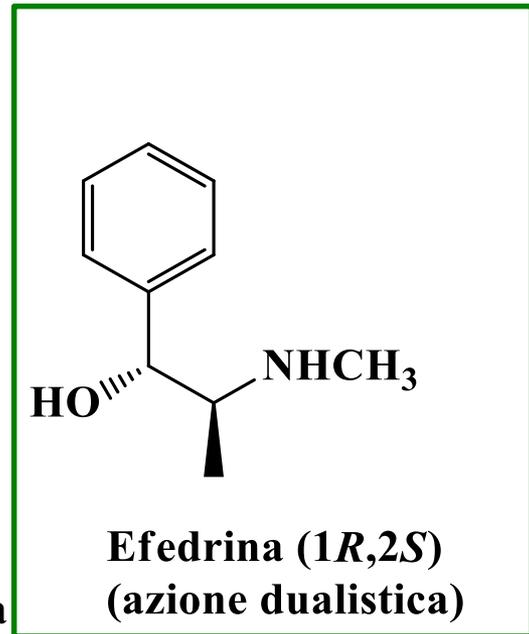


**Tiramina**



**R = H Amfetamina**

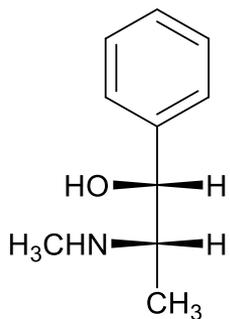
**R = CH<sub>3</sub> Metamfetamina**



**Efedrina (1*R*,2*S*)  
(azione dualistica)**

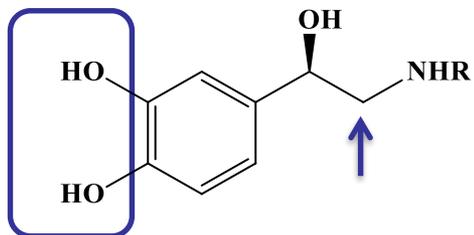
# Efedrina e Pseudoefedrina

alcaloidi presenti nelle piante del genere *Ephedra*

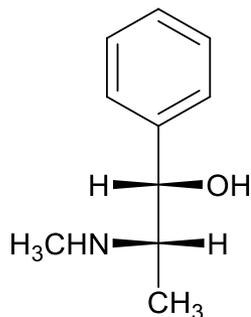


D-(-)-EFEDRINA  
eritro [1(R),2(S)]

Simpaticomimetico ad azione diretta sia sui recettori  $\alpha$  che  $\beta$ , modesta attività indiretta

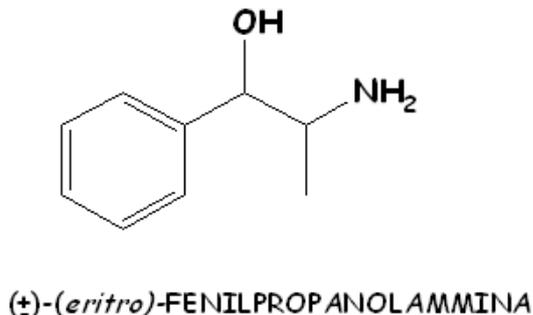


R = H, NORADRENALINA  
R = CH<sub>3</sub>, ADRENALINA



(+) PSEUDOEFEDRINA  
treo [1(S),2(S)]

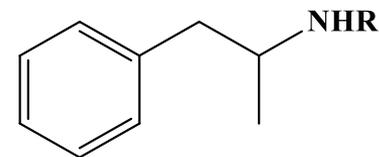
Simpaticomimetico ad azione indiretta



(±)-(-eritro)-FENILPROPANOLAMMINA



*Ephedra sinica*  
(Ma Huang)



R = H, AMFETAMINA  
R = CH<sub>3</sub>, METAMFETAMINA

- L'efedrina è meno polare della adrenalina, quindi attraversa la BEE più facilmente con effetti sul SNC (in passato utilizzata come stimolante del SNC)
- Migliore biodisponibilità orale e più lunga durata d'azione dell'adrenalina
- Somministrabile per via orale, im, ev e per via topica
  
- Impiegata localmente come decongestionante nasale (vasocostrittore), nell'asma bronchiale (broncodilatatore) e midriatico.
- Trattamento di allergie, dell'ipotensione e della narcolessia
  
- Commercializzata illegalmente sotto forma di miscele integrative della dieta con proprietà dimagranti, energizzanti e migliorative delle performance atletiche
- L'efedrina è classificata come sostanza dopante

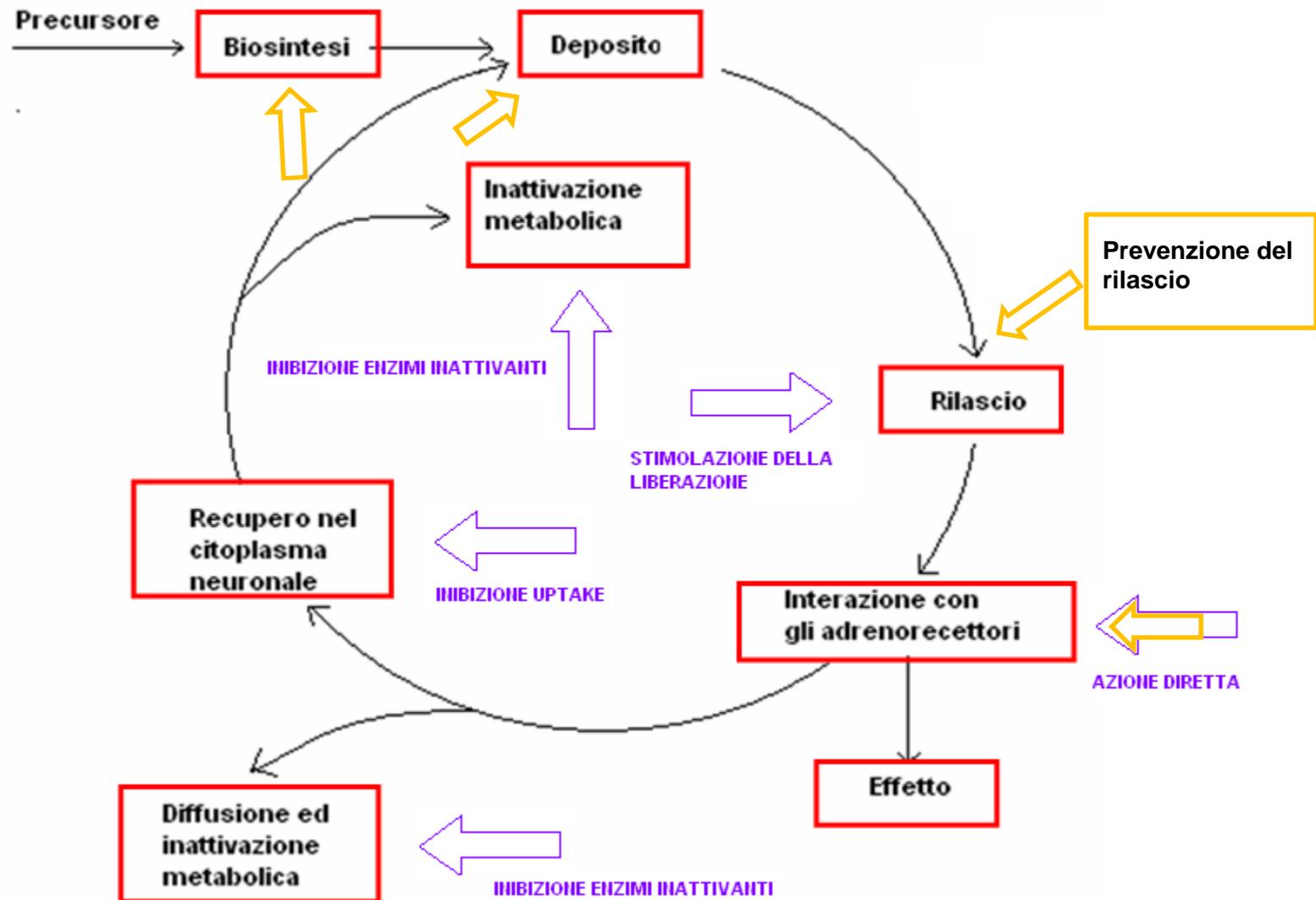
## EFFETTI COLLATERALI

a livello cardiovascolare (ipertensione e palpitazioni), gastrointestinale (nausea, vomito, inappetenza), SNC (ansia, irrequietezza e nervosismo) e metabolici (controindicata in caso di diabete ed ipertiroidismo).

# Ciclo delle amine adrenergiche e farmaci ad azione diretta ed indiretta

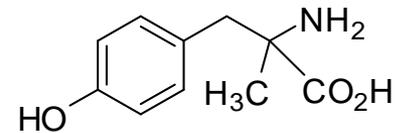
— Azione antagonista

— Azione agonista



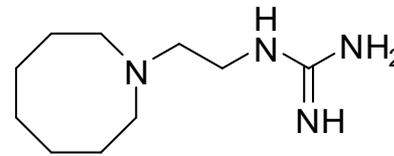
# Antagonisti indiretti

- Farmaci influenzanti la biosintesi delle catecolammine
- Farmaci influenzanti l'immagazzinamento ed il rilascio delle catecolammine

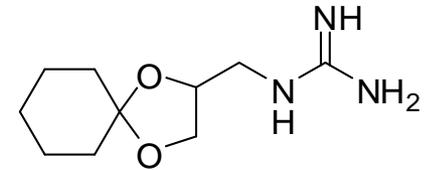


Metirosina

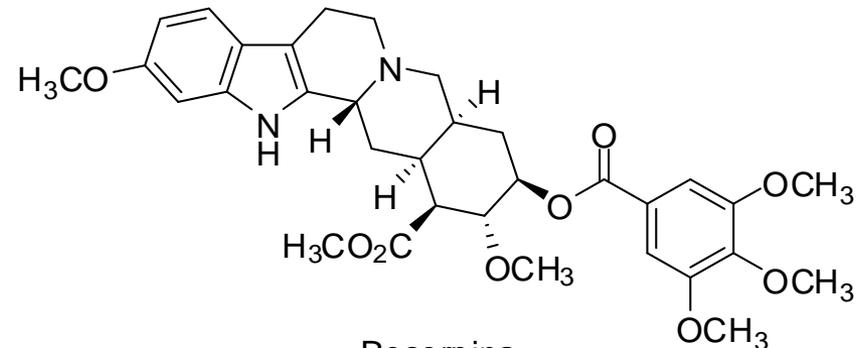
Inibitore della tirosina idrossilasi



Guanetidina



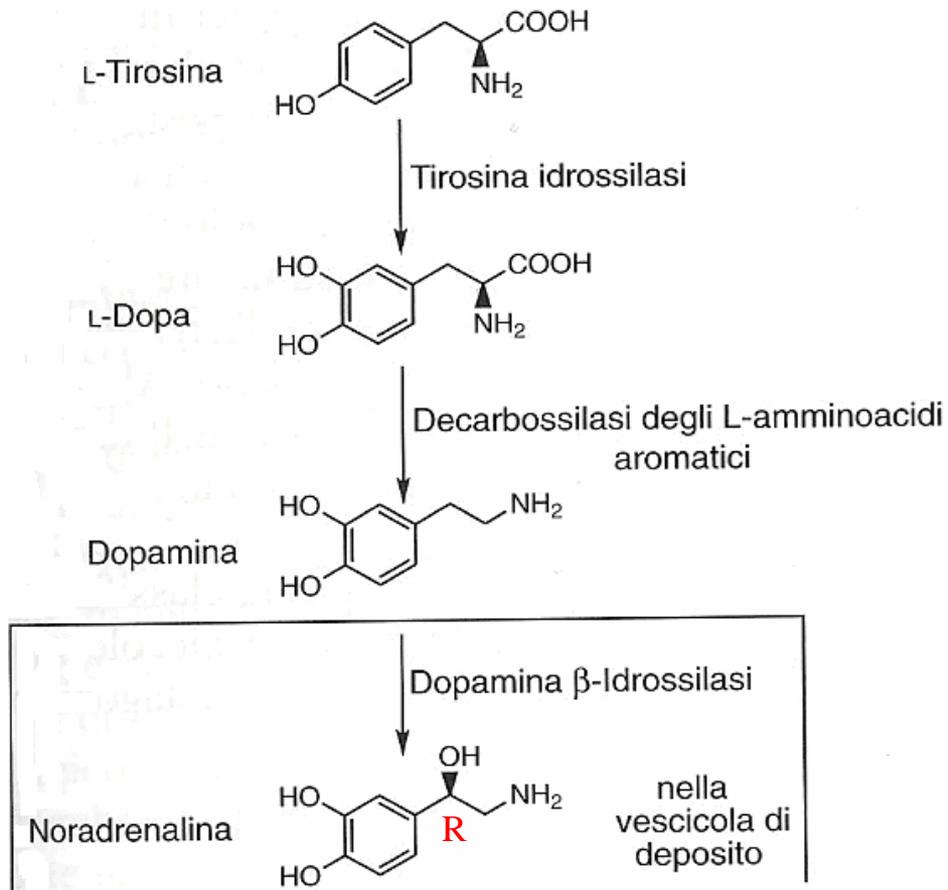
Guanadrel



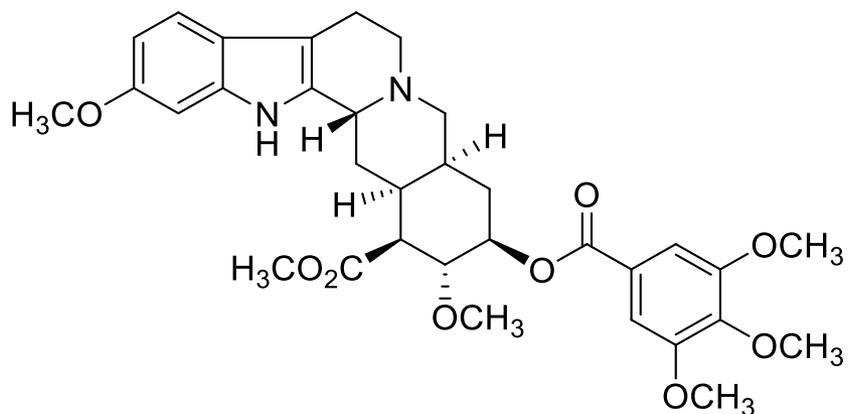
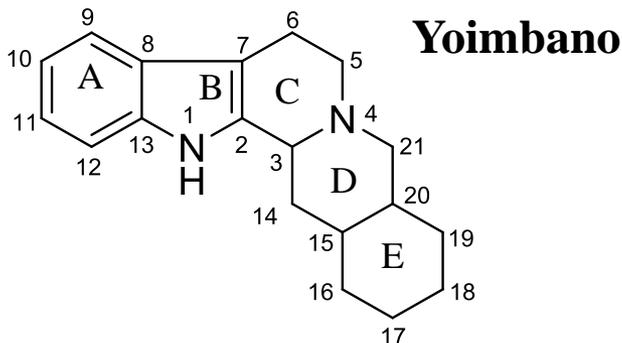
Reserpina

(*Rauwolfia serpentina*)

# Biosintesi della NA



# Alcaloidi della Rauwolfia



## Reserpina

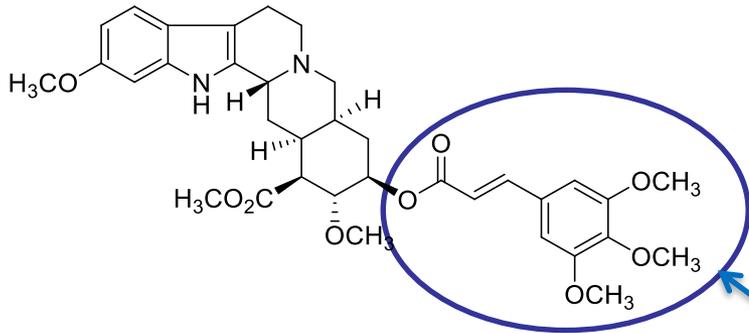
(*R. serpentina* e *R. vomitoria*)

estere metilico dell'acido 11,17-dimetossi-18[(3,4,5-trimetossi-benzoil)ossi]-yoimban-16-carbossilico

6 centri di asimmetria: 3,15,16,17,18 e 20

- L'estratto dalle radici della *Rauwolfia serpentina* è usato in India da millenni contro stati ansiosi, pazzia e morso di serpenti
- La RESERPINA, il principale alcaloide, è stata isolata nel 1952
- Agisce legandosi alla proteina di trasporto responsabile dell'immagazzinamento della NA nelle vescicole, determinando un accumulo nel neurone di neurotrasmettitore che viene metabolizzato. Si determina l'impoverimento delle riserve di NA e quindi l'inibizione del sistema nervoso simpatico con riduzione della frequenza cardiaca, riduzione pressoria sistemica, oltre a un potente effetto sedativo.
- Impiegato come antiipertensivo e tranquillante per ridurre gli stati ansiosi
- La YOIMBINA è un altro alcaloide contenuto nella radice di *Rauwolfia*, ma ha un effetto opposto alla reserpina perché è un antagonista  $\alpha_2$ , è cioè vasocostrittore. Nel fitocomplesso però la sua azione è minore di quella della reserpina e complessivamente non è visibile.

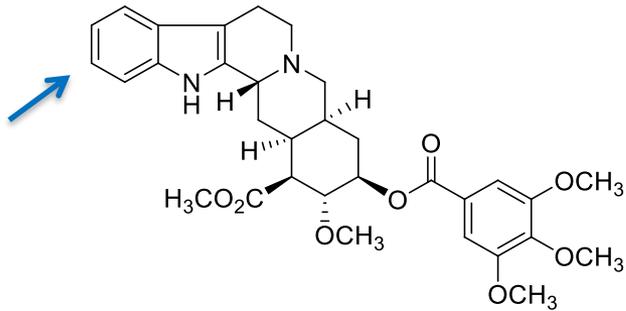
# Alcaloidi della Rauwolfia



**Rescinamina**

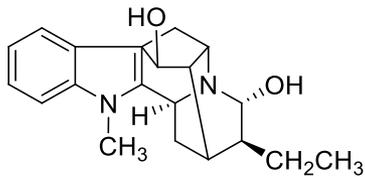
(*R. serpentina* e *R. vomitoria*)

3,4,5-trimetossicinnamoile



**Deserpidina**

(*R. canescens*)



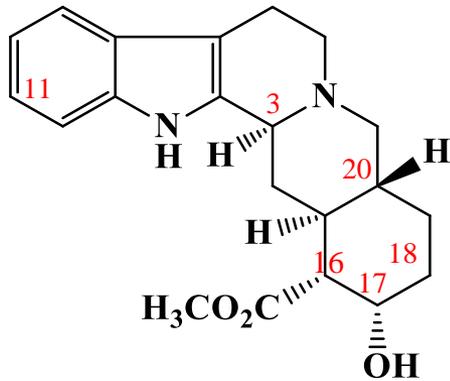
**Ajmalina**

(*R. serpentina* e *R. vomitoria*)

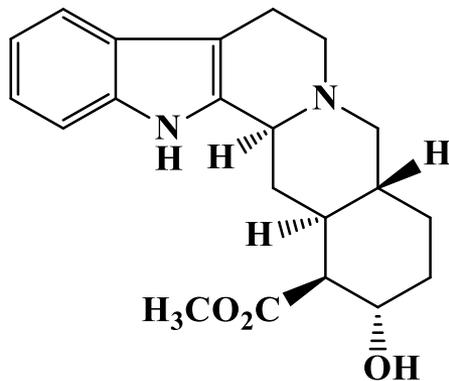
Utilizzata in passato come antiaritmico



# $\alpha$ -Antagonisti



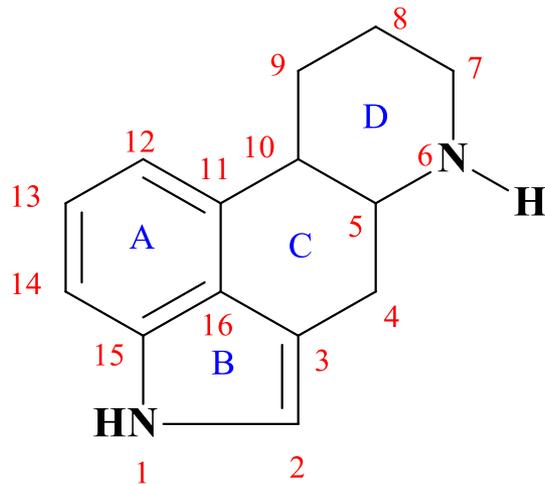
**Yohimbina**  
(*Pausinystalia yohimbe*  
e *Rauwolfia serpentina*)  
Antagonista  $\alpha_2$



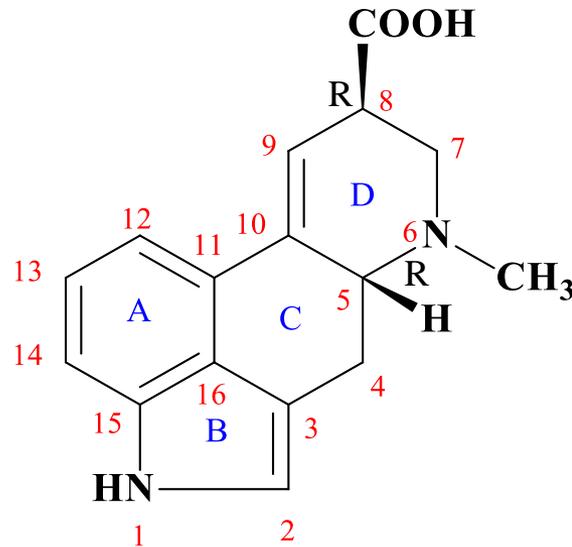
**Corynanthina**  
Antagonista  $\alpha_1$



# Alcaloidi dell'Ergot o della *Claviceps purpurea* o della “segale cornuta”



**Ergolina**  
(4,6,6a,7,8,9,10,10a-ottaidroindolo  
[4,3-*fg*]chinolina)

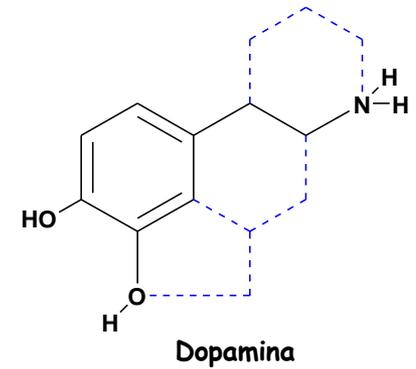
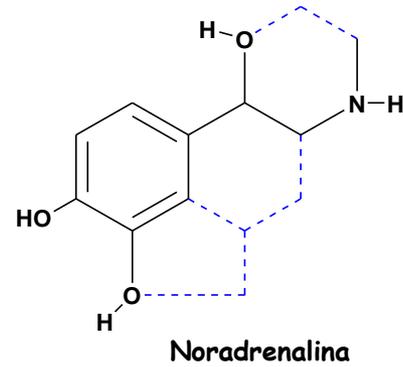
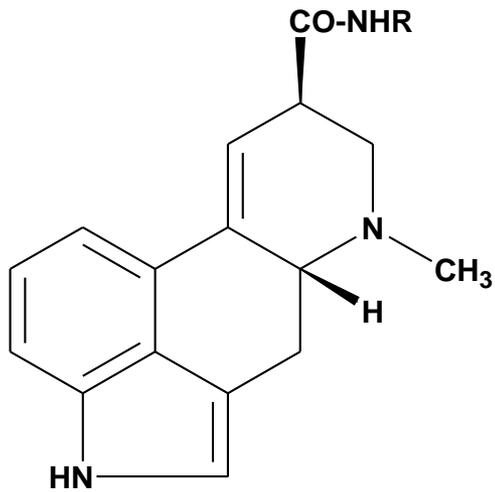


**Acido *d*-Lisergico**  
(ac. 6-metil-9-ergolen-  
8b-carbossilico)

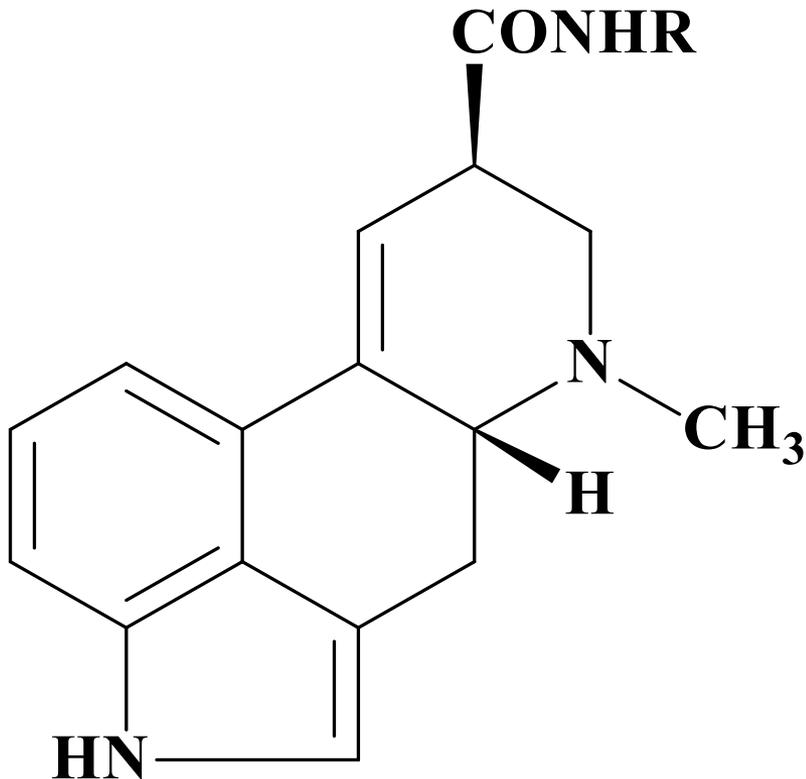


- Le **ergoline** sono alcaloidi indolici isolati dal fungo dell'Ergot (*Claviceps purpurea*) che parassita i cereali, in particolare la segale.
- Forma degli sclerozi simili a cornetti.
- Il consumo, da parte di uomini o animali, di cereali infestati causa l'**ergotismo** conosciuto nel medioevo con il nome di fuoco di Sant'Antonio.
- L'**ergotismo** si manifesta con dolore bruciante alle estremità che porta alla gangrena, ma anche convulsioni e allucinazioni.
- I vari alcaloidi dell'ergot (circa 50) presentano una complessa varietà di proprietà farmacologiche. Si comportano come agonisti parziali o come antagonisti dei recettori  $\alpha$ -adrenergico, dopaminergico e serotoninergico.

# Analogie strutturali



# Derivati ammidici dell'ac. lisergico

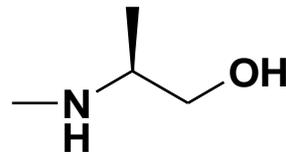


- Ammidi semplici
- Derivati peptidici

# Ammidi semplici

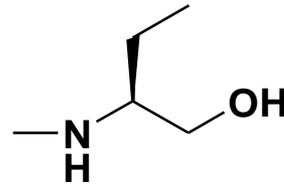
- **Ammidi semplici**

- Ergometrina  
(Ergonovina)



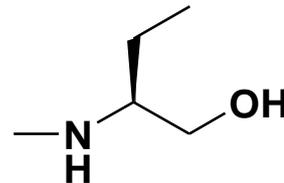
(S) 2-amminopropanolo

- Metilergometrina  
(Methergyn)



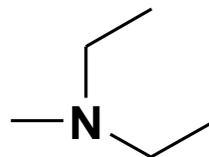
(S) 2-amminobutanolo

- Metisergide



(S) 2-amminobutanolo  
+ CH<sub>3</sub> su N-indolico

- LSD

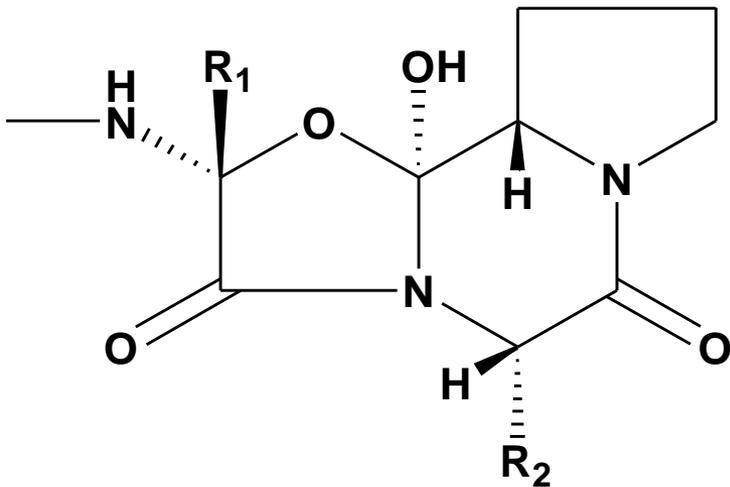


dietilammina

# Effetti farmacologici alcaloidi ammidici

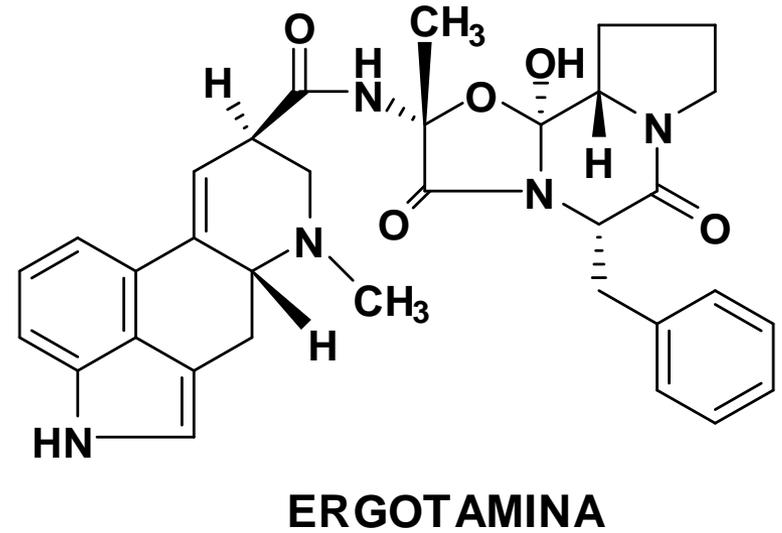
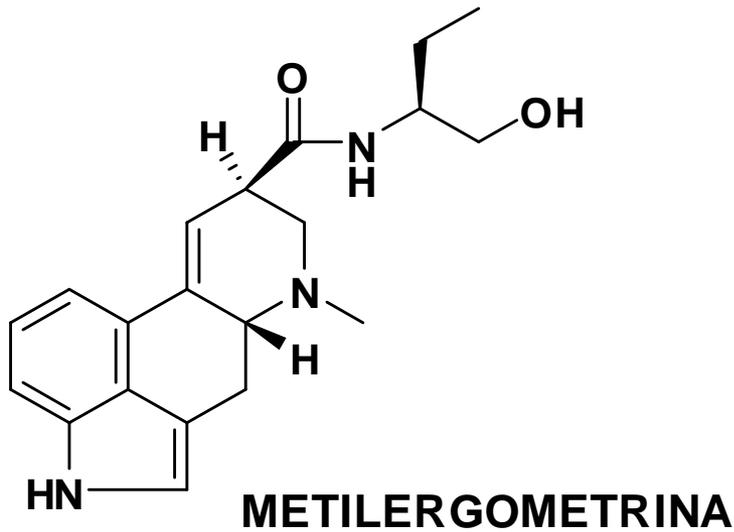
- **Ergometrina e Metilergometrina (*Methergyn*)**
  - Induttori delle contrazioni uterine, migliori della ergotamina dato il miglior assorbimento orale e la minore tossicità
- **Metisergide (*Deseril*)**
  - Usata nella prevenzione della emicrania (potente antagonista della 5-HT)

# Derivati peptidici

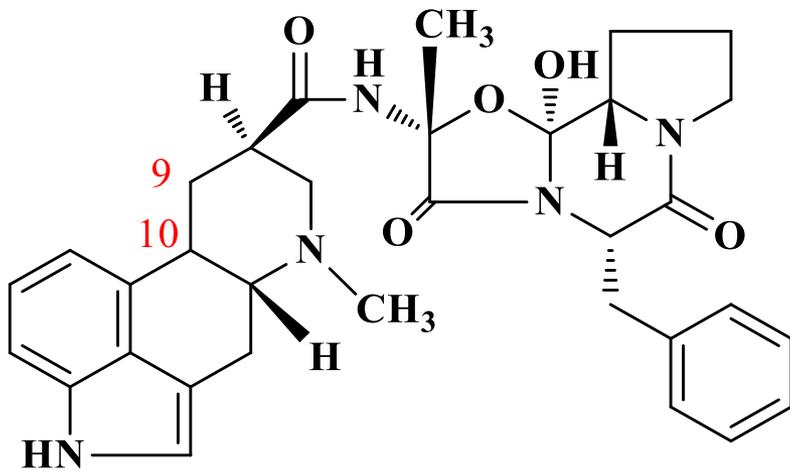


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	Ergotamina
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (gruppo della Ergotossina)	CH <sub>2</sub> Ph	Ergocristina
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ergocriptina
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ergocorniina

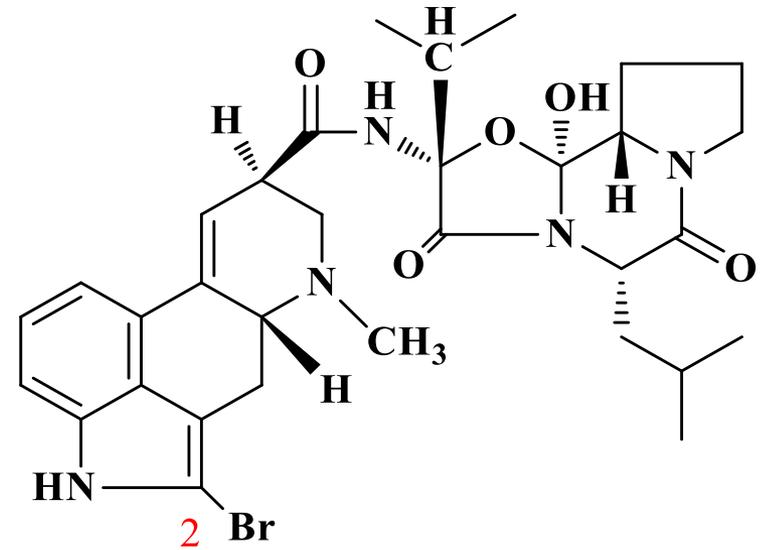
# Esempi di alcaloidi ammidici e peptidici



# Esempi di alcaloidi peptidici semisintetici



**DIIDROERGOTAMINA**



**BROMOCRIPTINA**

# Effetti farmacologici alcaloidi peptidici

- **Ergotamina**
  - Utilizzata contro l'emicrania sotto forma di tartrato (compresse sublinguali)
  - Potente induttore delle contrazioni uterine (effetto secondario)
  - Agonista parziale/antagonista di vari recettori adrenergici periferici e centrali
  - Agonista ai recettori serotoninergici 5-HT<sub>1B/1D</sub>;
- **Diidroergotamina (*Diidergot*) (semisintetica)**
  - efficace contro l'emicrania, privo di effetto collaterale su utero
- **Diidroergotossina e Diidroergocristina**
  - Vasodilatatori usati in geriatria nelle insufficienze cerebrovascolari con blando effetto ipotensivo
- **Bromocriptina (*Parlodel*)**
  - Agonista dopaminergico
  - Utilizzato nel morbo di Parkinson e per controllare la secrezione di prolattina.