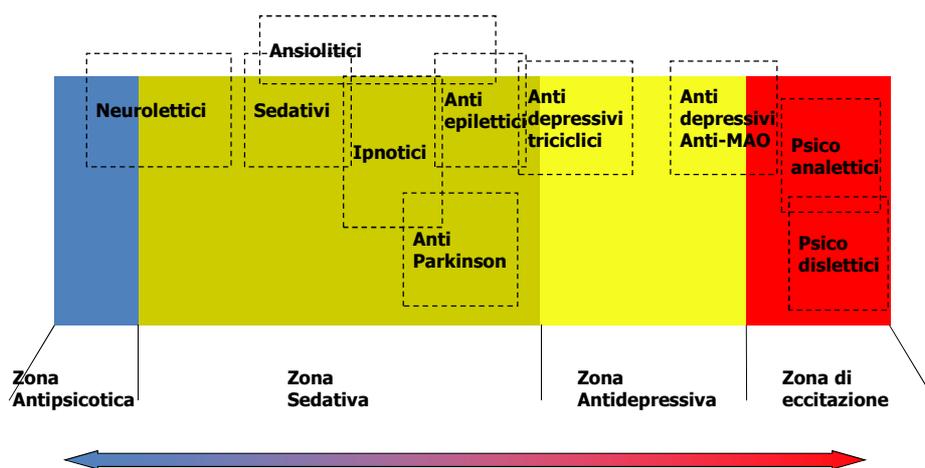


# Neurolettici

(antipsicotici)

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Neurolettici



F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

**FARMACI PSICOLETTICI: tutte le sostanze sedative del SNC**

I **FARMACI PSICOLETTICI** sono distinti in:

**a) Ipnotici:** di tipo barbiturico e di tipo non barbiturico, utilizzati per indurre il sonno. Oggi i barbiturici non vengono più usati con queste indicazioni.

**b) Tranquillanti minori o Ansiolitici:** comprendono essenzialmente le benzodiazepine, ad attività sedativa, anticonvulsivante e miorilassante; (il cosiddetto effetto ansiolitico è in realtà la risultante delle tre azioni principali delle benzodiazepine. Il rilassamento muscolare, come lo si ottiene ad es. con il training autogeno, o in altro modo, ha un effetto ansiolitico). Gli altri tranquillanti minori (meprobamati, ecc. hanno ormai un interesse storico).

**c) Tranquillanti maggiori o Neurolettici:** hanno un'attività sedativa ed antipsicotica (antiallucinatoria ed antidelirante), non posseduta dai tranquillanti minori. Comprendono le fenotiazine, i butirrofenoni, i tioxanteni, le dibenzoazepine, le dibenzotiazepine, le fenilbutilpiperidine, le benzamidi, ecc.

**d) Regolatori dell'umore:** ad azione equilibratrice sulle oscillazioni affettive (carbonato di litio e dipropilacetamide).

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Neurolettici

Psicosi

## Definizione di Psicosi endogene (Schizofrenia)

Sindrome caratterizzata da **manifestazioni psicologiche specifiche**

### Sintomi positivi

- Allucinazioni
- Delusioni
- Incoerenza nel modo di parlare
- Comportamenti bizzarri
- Deliri
- Incoerenza di affetti

### Sintomi negativi

- Notevole povertà di linguaggio e del suo contenuto
- Appiattimento affettivo
- Incapacità di provare piacere
- Asocialità
- Mancanza di volontà, apatia
- Riduzione dell'attenzione

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Neurolettici

## Ipotesi eziologiche delle psicosi

### **Dopaminergica**

Tutti i neurolettici bloccano i recettori della dopamina nel SNC e in periferia. L'ipotesi "dopaminergica" della schizofrenia (sintomi positivi determinati da una eccessiva attività delle sinapsi DAergiche cerebrali) fu formulata nel 1965 in base all'osservazione che tutti gli AP esercitano la loro azione bloccando i recettori DA-ergici D2 e la loro "potenza" risulta strettamente correlata con tale attività e che gli agonisti DA-ergici (amfetamina) tendono ad indurre psicosi, mentre i depletori di DA (reserpina) controllano i sintomi positivi.

### **Serotoninergica**

Si parlò successivamente della ipotesi serotoninergica della schizofrenia in base al riscontro che gli agonisti 5HT-ergici (LSD e altri psicotomimetici) potevano mimare ed esacerbare alcuni sintomi della schizofrenia. In generale la 5HT inibisce il rilascio di DA con effetti differenti in ciascuna delle 4 vie DA-ergiche del SNC.

### **Oggi appare chiaro il coinvolgimento di entrambi i sistemi e l'importanza dell'inibizione combinata.**

L'efficacia dei neurolettici è strettamente legata alla loro capacità di legarsi preferibilmente con i recettori D4 e di bloccare i recettori 5-HT<sub>2A</sub>.

L'interazione con i recettori D2 porta ad effetti parkinsoniano-simile

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

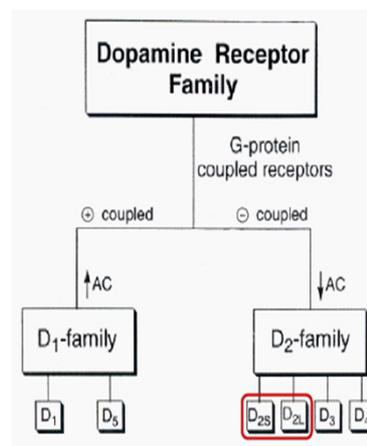
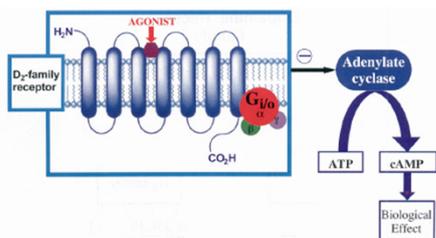
# Neurolettici

## Recettori dopaminergici

Sono stati clonati ed identificati 5 diversi recettori della dopamina

Sulla base dell'affinità per i ligandi noti si distinguono in due gruppi:

- D1 (D1, D5)
- D2 (D2, D3, D4)



*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Neurolettici

## Classificazione

Gli **antipsicotici** (neurolettici) interferiscono con le azioni della dopamina a livello sinaptico. Gli antagonisti sono utilizzati nelle psicosi e nei disturbi neurologici da iperattività dopaminergica quali: sindrome di Huntington e di Gilles de la Tourette.

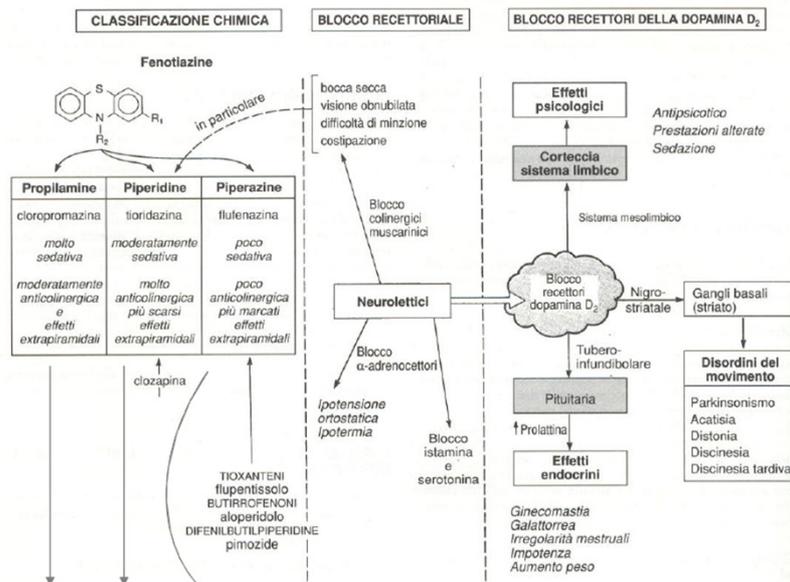
Gli agonisti agiscono come dopaminergici. Si impiegano anche nel Morbo Parkinson.

## Classificazione chimica

- Triciclici
  - ✓ Fenotiazine e derivati
  - ✓ Tioxanteni
  - ✓ Triciclici 6,7,6 (Diazepine, Tiazepine e Ossazepine)
- Butirrofenoni e difenilbutilpiperidine
- Benzamidi e salicilammidi
- Alcaloidi della Rauwolfia serpentina e derivati
- Benzisossazoli

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

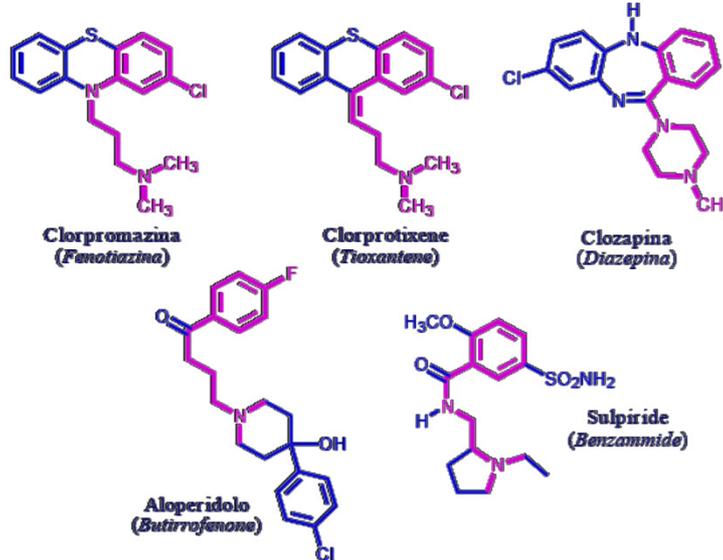
# Neurolettici



F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

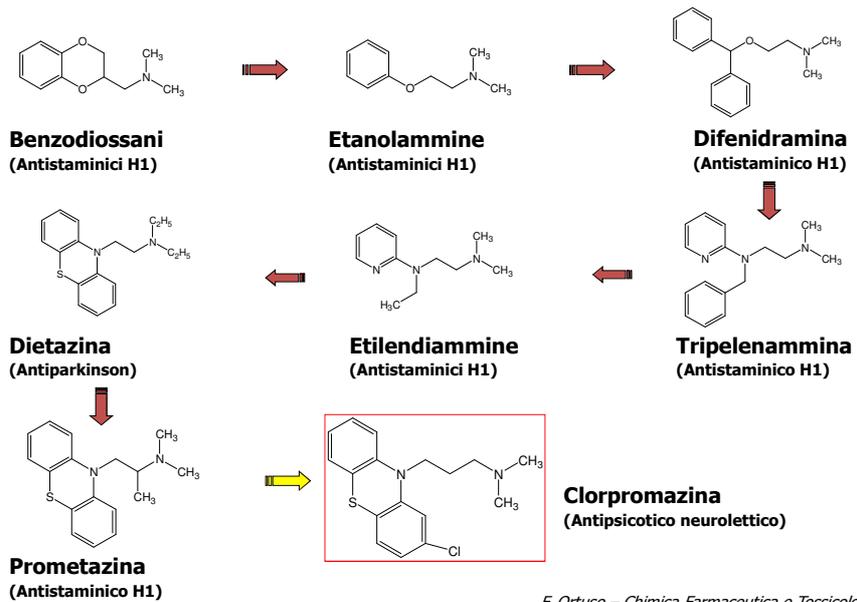
Modello farmacoforico



F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

Triciclici: sviluppo delle Fenotiazine



F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

Triciclici: sviluppo delle Fenotiazine

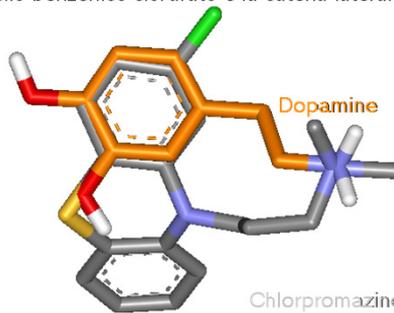
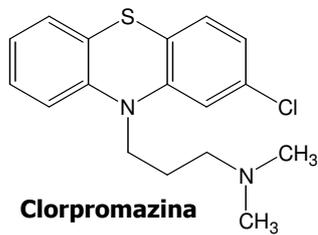
I neurolettici fenotiazinici si distinguono in:

- **Alifatiche (propilamine)**
- **Piperidiniche**
- **Piperaziniche**

Essi bloccano reversibilmente il recettore D ed impediscono la normale trasmissione neuronale.

Capostipite dei derivati fenotiazinici è la **clorpromazina**, da cui si possono effettuare modifiche strutturali per ottenere composti di uguale attività.

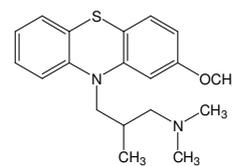
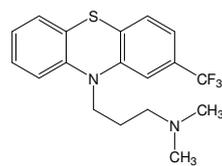
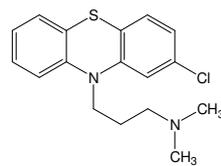
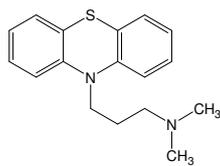
La sovrapposizione con la dopamina tra l'anello benzenico clorurato e la catena laterale risulta molto buona.



*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Neurolettici

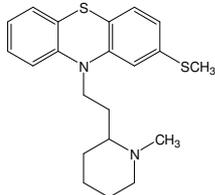
Fenotiazine alifatiche



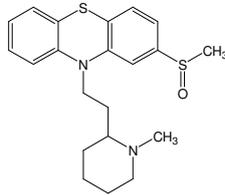
*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

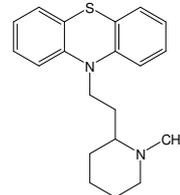
Fenotiazine piperidiniche



**Tioridazina**

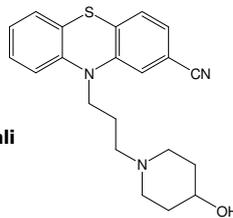


**Mesoridazina**

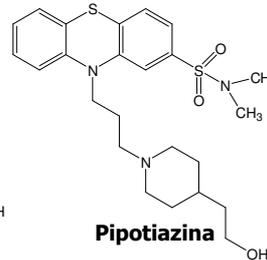


**Mepazina**

Hanno minori effetti extrapiramidali perché dotate di effetto anticolinergico



**Periciazina**

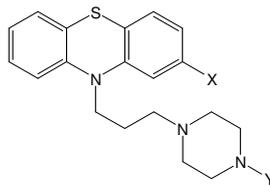


**Pipotiazina**

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

Fenotiazine piperaziniche



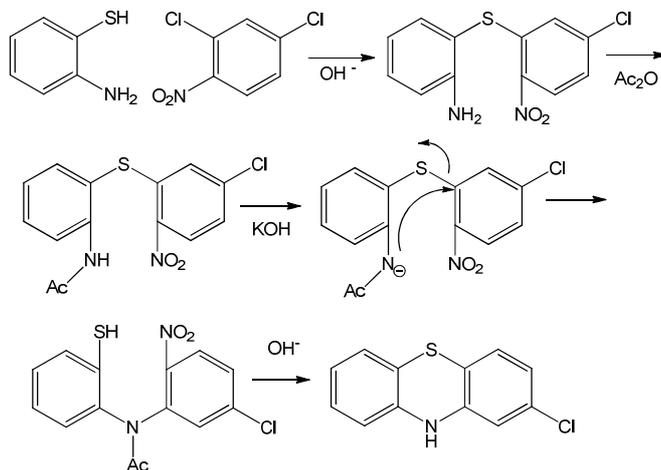
Fenotiazina	X	Y
Perfenazina	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
Proclorperazina	Cl	CH <sub>3</sub>
Trifluperazina	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Acetofenazina	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
Flufenazina	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
Tiopropazato	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
Tietilperazina	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Tioproperazina	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

### Sintesi del nucleo fenotizinico

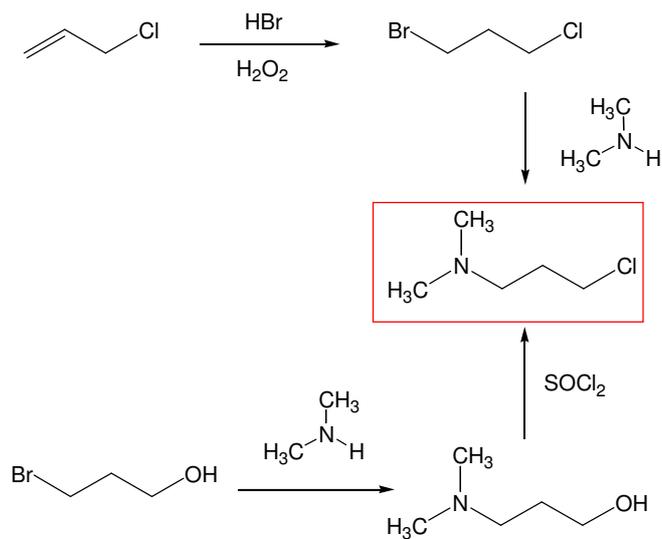
La sintesi di fenotiazine avviene per ciclizzazione mediante **trasposizione di Smiles**: sostituzione aromatica nucleofila intramolecolare.



*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

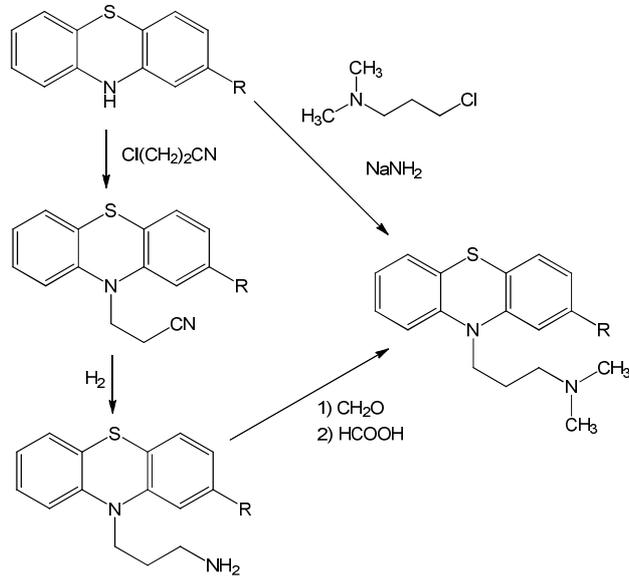
### Sintesi della catena laterale



*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

Sintesi alternative

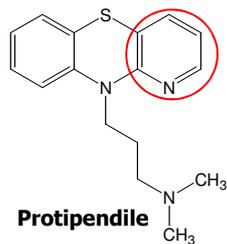


F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

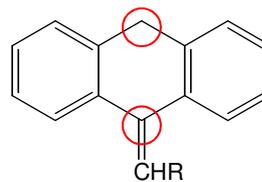
## Neurolettici

Analoghi delle fenotiazine

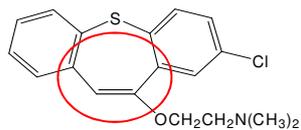
### 1-Aza-Fenotiazine



### Diidroantracene



Derivati tricyclici privi atomo di zolfo e di azoto nell'anello centrale tipici della fenotiazina.



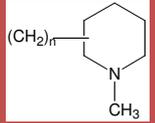
### Zotepina

**Modificazione anello centrale da 6 a 7 termini**

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

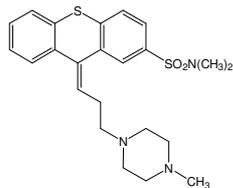
Effetto biologico delle catene laterali

Caratteristiche	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{CHCH}_2\text{N(CH}_3)_2 \\   \\ \text{R} \\ \text{R} = \text{H, -OH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{-H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C-N} \begin{array}{c} \diagup \text{N-R} \\ \diagdown \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \end{array}$ $\text{R} = \text{-CH}_3, \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	<b>Promazina</b> <b>Trimeprazina</b> <i>Neurolettici ad ampio spettro</i>	<b>Ridazina</b> <b>Mepazina</b>	<b>Perazina</b> <b>Fenazina</b> <i>Neurolettici a lunga durata</i>
Sedazione psicomotoria	←—————		
Attività collaterale vegetativa	←—————		
Attività antipsicotica	—	—————→	
Attività concomitanti extrapiramidali	—	—————→	

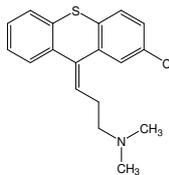
F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

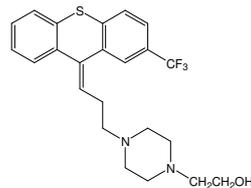
Tioxanteni



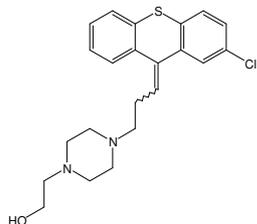
**Tiotixene**



**Clorprotixene**



**Flupentixolo**



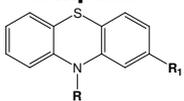
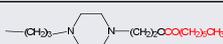
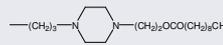
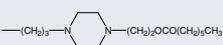
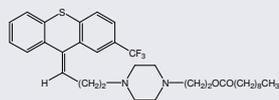
**trans (E) Clopentixolo**  
**cis (Z) Clopentixolo (Zucloptixolo)**

L'isomero **cis** del tiotixene è più attivo dell'isomero **trans** e del derivato saturo.  
 Sono in generale meno potenti dei derivati fenotiazinici.

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Neurolettici

Triciclici ad azione prolungata (profarmaci)

Composto	R	R <sub>1</sub>	Dose (mg)	Durata di azione (week)
				
<b>Fenotiazine</b>				
Flufenazina enantato		-CF <sub>3</sub>	25-100	1-2
Flufenazina decanoato		-CF <sub>3</sub>	25-200	2-3
Perfenazina enantato		-Cl	25-100	1-2
<b>Tioxantene</b>				
Flupentixolo decanoato			100-200	1-2

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Neurolettici

Atipici

**Dibenzodiazepine:** Clozapina, Olanzapina, Quetiapina.

**Benzisissazolici:** Risperidone, Ocaperidone, Ziprasidone.

Maggiore affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub> rispetto ai D<sub>2</sub>.

Scarsi o nulli effetti extrapiramidali.

Azione sui sintomi negativi della schizofrenia.

Efficacia nei pazienti schizofrenici refrattari alla terapia con antipsicotici tipici.

Il rilascio dall'inibizione dei neuroni dopaminergici da parte di antagonisti serotoninergici si traduce:

- a livello STRIATALE in un'aumentata liberazione di DA ed in una riduzione dei sintomi extrapiramidali,
- a livello della CORTECCIA PREFRONTALE in un miglioramento dei sintomi negativi.

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

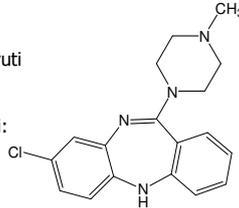
# Neurolettici

## Atipici

Sono detti **neurolettici atipici** in quanto hanno **trascurabili effetti di tipo extrapiramidale**, dovuti al blocco dei recettori  $D_2$  dello striato.

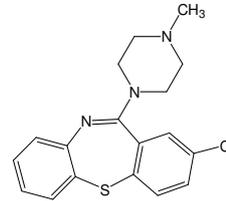
Tuttavia possono dare luogo ad altri effetti collaterali:

- Sedazione: blocco dei recettori  $H_1$ .
- Stimolazione della secrezione di prolattina:
- Ginecomastia, amenorrea, disfunzioni sessuali.
- Aumento ponderale: blocco dei recettori  $5-HT_{2C}$ .
- Secchezza delle fauci: blocco recettori muscarinici.
- Aritmie cardiache: attivazione dei canali del potassio.

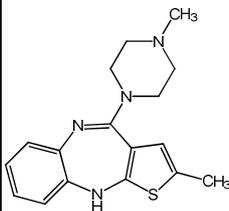


**Clozapina**

(monitorato per agranulocitosi)

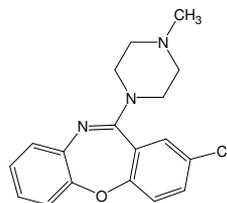


**Clotiapina**

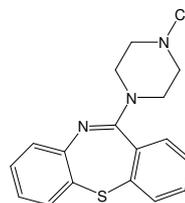


**Olanzapina**

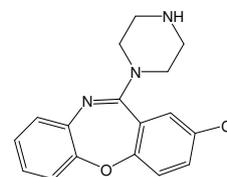
È uno dei migliori neurolettici non  $H_1$  non  $D_2$



**Loxapina**



**Quietapina**



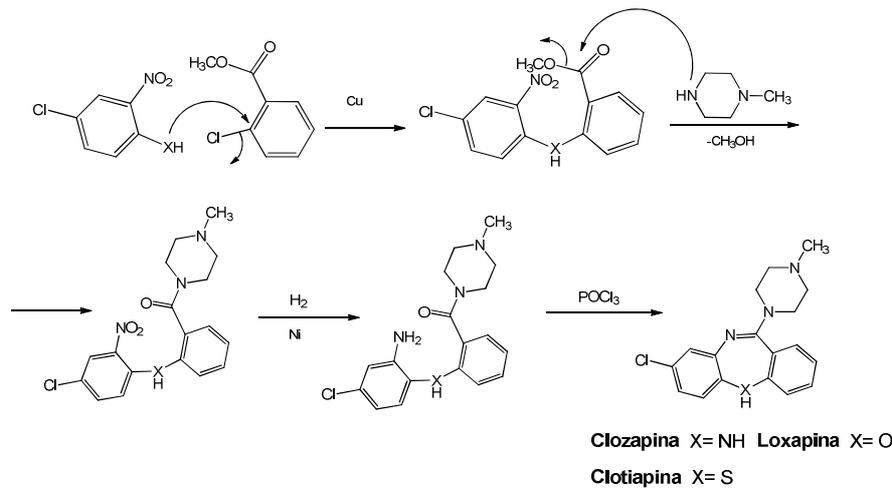
**Amossapina**

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

## Atipici

### Sintesi della Clozapina, Loxapina e Clotiapina



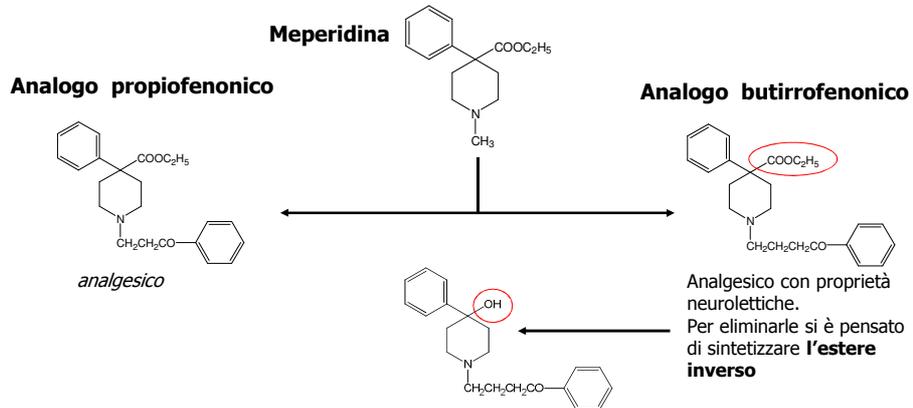
F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

## Butirrofenoni

Sono stati sviluppati derivati propiofenonici e butirrofenonici dell'analgescico narcotico **Meperidina** allo scopo di aumentarne la potenza analgesica.

- Derivato propiofenonico: potenza analgesica 200 volte superiore a quella della meperidina.
- Derivato butirrofenonico: attività simile a quella della clorpromazina.

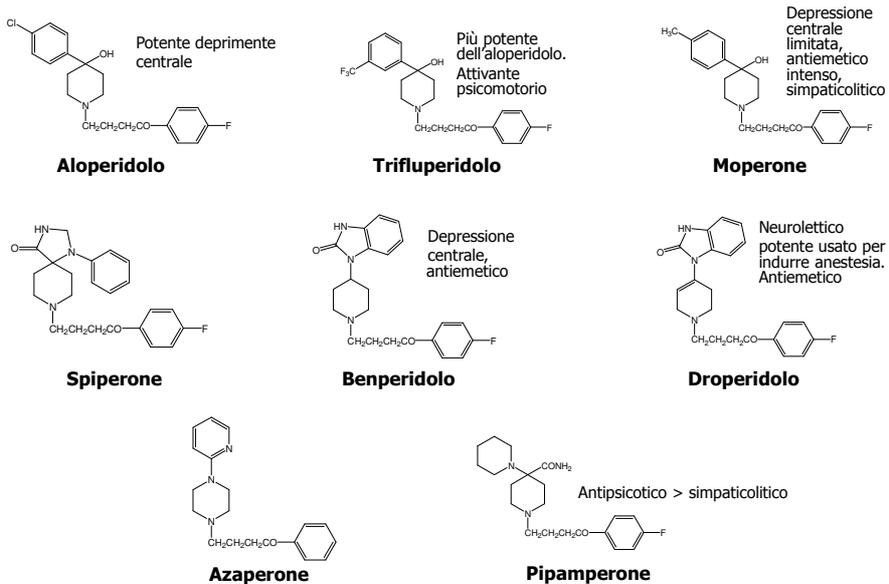


Il sintone aveva solo proprietà neurolettiche, però veniva inattivato rapidamente per ossidrilazione in para. Si è arrivati così all'**Aloperidolo**.

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Neurolettici

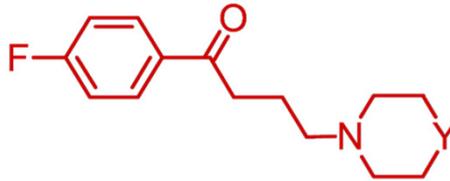
## Butirrofenoni



*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

Butirrofenoni: relazione struttura attività



- Il gruppo amminico terziario sulla catena alilica è essenziale per ottenere un'efficace attività neurolettica.
- L'atomo di fluoro in para potenzia l'attività ed aumenta la durata d'azione.
- Modifiche della catena trimetilenica riducono l'attività.
- La sostituzione del C=O con C=S oppure C=CH<sub>2</sub> riduce l'attività.
- Sono possibili modifiche a livello del gruppo Y (Spiperone e Droperidolo).

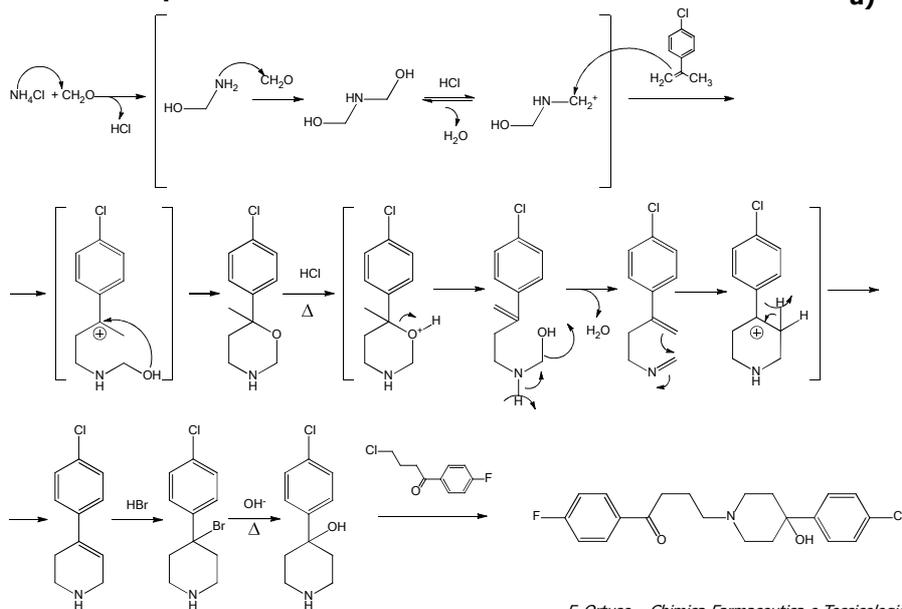
*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

Sintesi dell'Aloperidolo

Butirrofenoni

a)



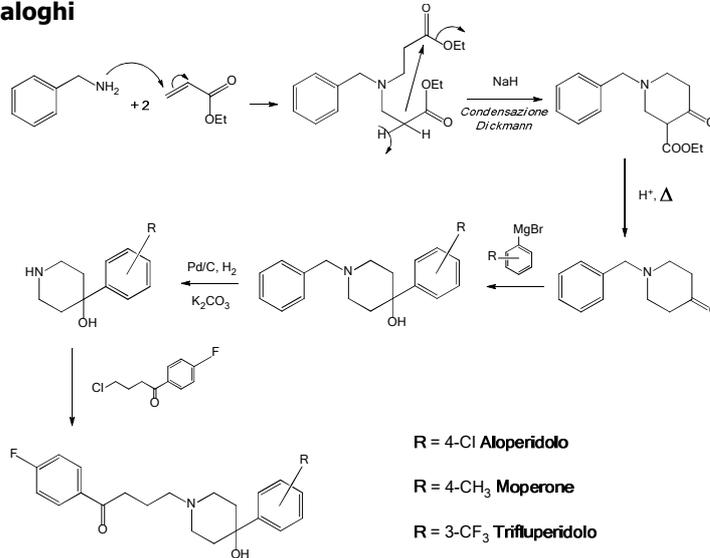
*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Neurolettici

## Butirrofenoni

b)

### Sintesi dell'Aloperidolo ed analoghi

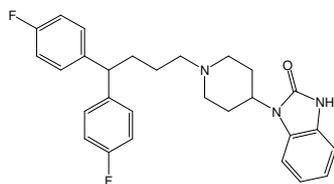


F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

# Neurolettici

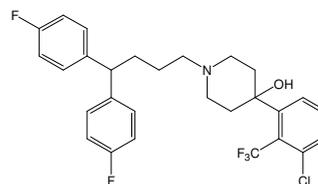
## Derivati difenil butil piperidinici

La modificazione della catena laterale dell'aloperidolo con sostituzione di funzione chetonica con una nuova funzione di-4-fluorofenilmetilica genera i neurolettici difenilbutilpiperidinici: Pimozide, Penfluridolo e Fluspirilene. Essi hanno durata d'azione più lunga dei butirrofenoni.

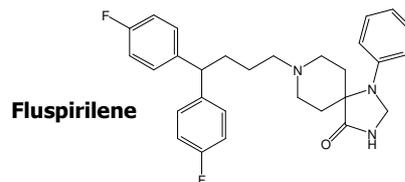


**Pimozide**

Trattamento acuto della schizofrenia e della sindrome di Tourette



**Penfluridolo**



**Fluspirilene**

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Neurolettici

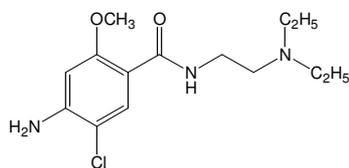
### Benzammidi

Questa classe di composti ha come capostipite la **Metoclopramide**, che deriva dall'introduzione di un atomo di cloro sull'anello benzenico dell'*orto*-metossiprocainamide, anestetico locale e potente antiemetico.

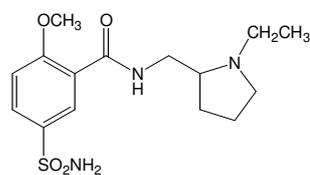
La Metoclopramide è provvista di una modesta attività anestetico locale, mentre possiede una **buona attività antiemetica e antipsicotica** (antidopaminergica).

Sono stati pertanto preparati numerosi derivati benzamidici **per fare emergere l'attività antipsicotica**.

Tra questi spicca la **Sulpiride**, nella quale la presenza di un raggruppamento sulfonamidico conferisce il profilo farmacologico desiderato, ma a scapito della lipofilia.



**Metoclopramide**

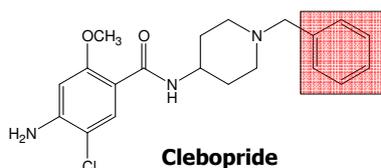


**Sulpiride**

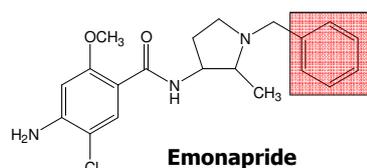
*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

### Benzammidi



**Clebopride**



**Emonapride**

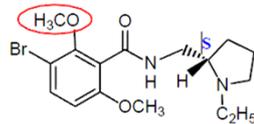
A differenza della Metoclopramide e della Sulpiride, questi due analoghi strutturali **Clebopride** e **Emanapride** necessitano della presenza di un gruppo benzilico sull'azoto (importante sia per la lipofilia che per l'attività antipsicotica).

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

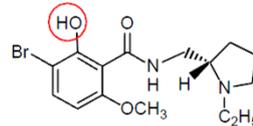
## Neurolettici

### Benzammidi e salicilammidi

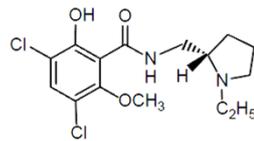
Tra i più potenti e selettivi antagonisti D<sub>2</sub> si annoverano altre benzamidi (**Remoxipride**) caratterizzate da centri di asimmetria e dalla presenza di OH in orto alla ammide ovvero salicilammidi (**Raclopride**, **FLA797** e **FLB 463**).



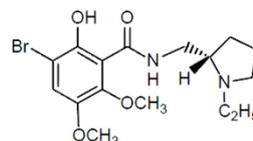
**Remoxipride**  
Neurolettico atipico  
log P = 2.1 (Ott./H<sub>2</sub>O)



**FLA 797**  
E' 100 volte più potente su D<sub>2</sub>  
log P = 2.0 (Ott./H<sub>2</sub>O)



**Raclopride**



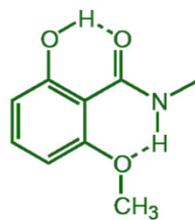
**FLB 463**

E' uno dei più potenti  
antagonisti D<sub>2</sub>

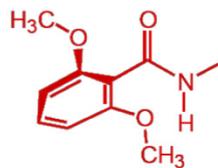
*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

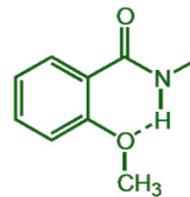
### Confronto conformazionale: benzamidi-salicilamidi



(A)



(B)



(C)

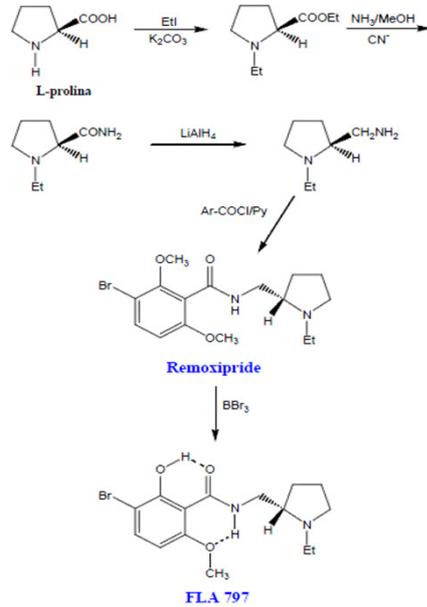
Legami idrogeno intramolecolari formati dalle **Salicilammidi** (A) e dalle **Benzammidi** (C), in relazione alla conformazione assunta dalla **Remoxipride** (B).

In quest'ultimo caso, la presenza dei **due gruppi OMe** produce un impedimento sterico che previene la formazione di legami idrogeno. La più modesta affinità recettoriale della **Remoxipride** è stata posta in relazione con l'assenza del legame H intramolecolare caratteristico dei derivati salicilamidici.

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

### Salicilamidi

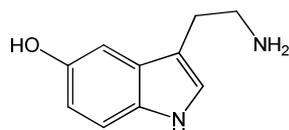


### Sintesi Remoxipride e FLA 797

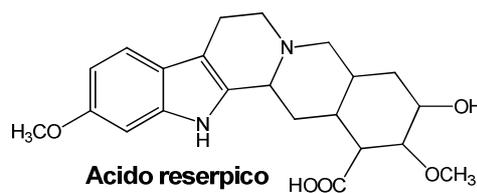
F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Neurolettici

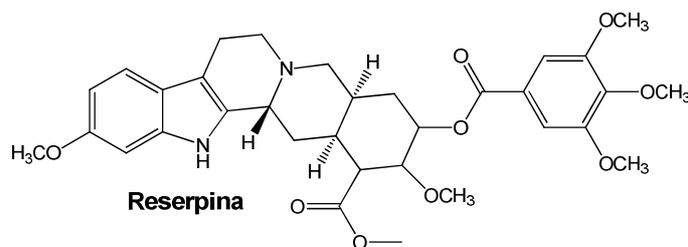
### Alcaloidi della Rauwolfia e derivati benzo-chinolinici



Serotonina



Acido reserpico

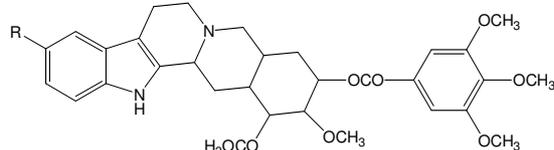


Reserpina

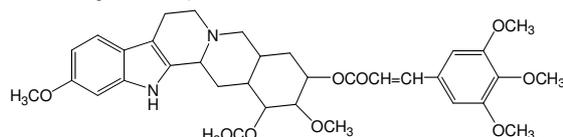
F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Neurolettici

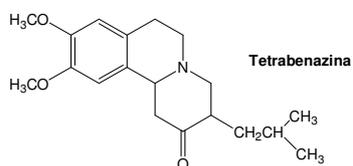
Alcaloidi della Rauwolfia e derivati benzo-chinolizincici



R = H **Deserpidina**  
R = OCH<sub>3</sub> **Metoserpidina**



**Rescinamina**



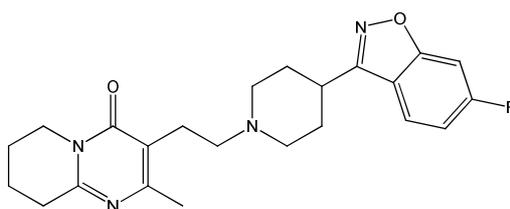
**Tetrabenazina**

La **Tetrabenazina** meno potente della reserpina. Antipsicotico nelle forme acute e croniche maniacale ed allucinatorio, nei disturbi del sistema nervoso extrapiramidale e nelle agitazioni psicomotorie.

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Neurolettici

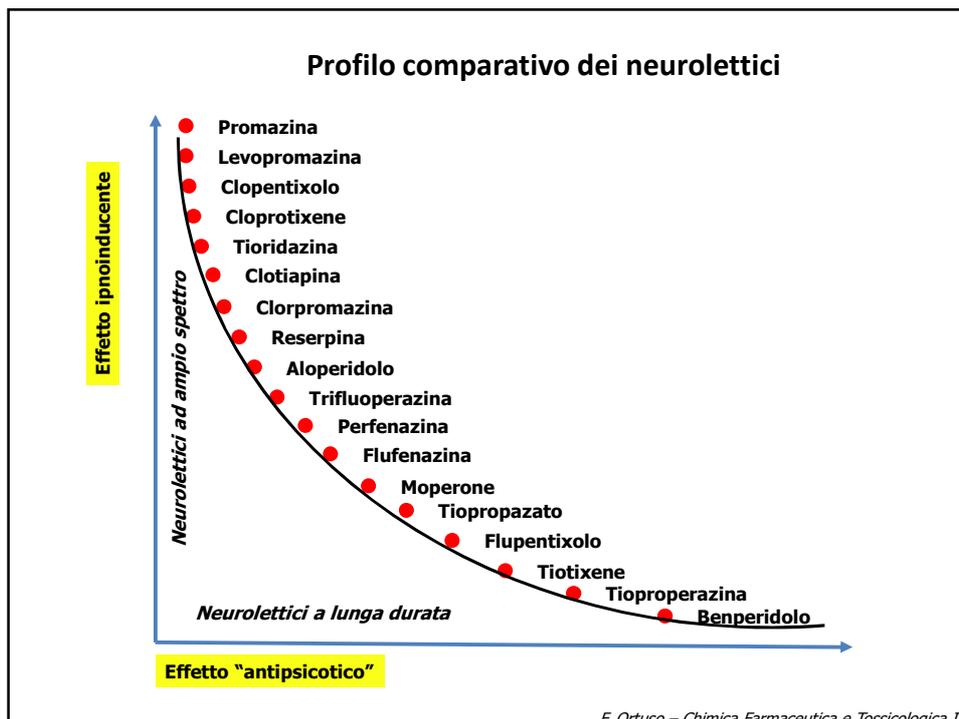
Benzisossazoli



**Risperidone**

I nuovi antipsicotici, con azione dopaminergica su D<sub>2</sub> e serotonergica 5-HT<sub>2</sub> combinata come il Risperidone sembrano offrire migliori profili di sicurezza ed efficacia in studi controllati di pazienti adulti e appaiono essere perciò agenti farmacoterapeutici promettenti nella psichiatria infantile.

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*



# Stimolanti SNC

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Stimolanti SNC

## Classificazione

### Analetti centrali

(Stimolanti sistema respiratorio e vascolare)

### Psicoanaletti

### Psicodisletti

(Allucinogeni, psichedelici)

### Timoletti

(antidepressivi triciclici)

### Timeretici

(inibitori MAO)

### Stimolanti psicomotori

(Metilxantine, amfetamine, psicostimolanti)

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

# Stimolanti SNC: Psicoanaletti - Timoletti

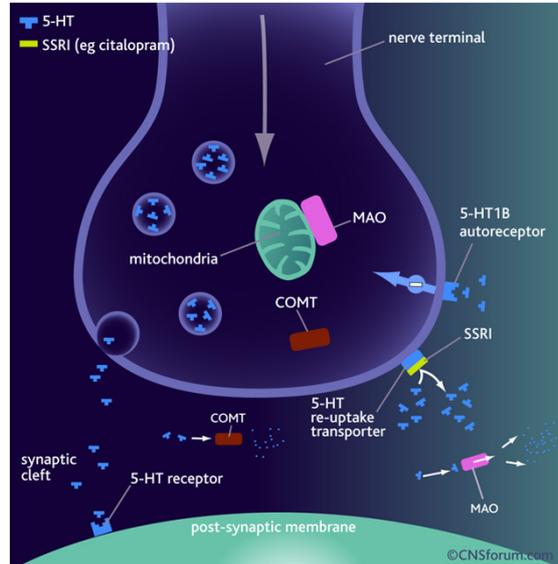
## Classificazione basata sul meccanismo di azione

1. Inibitori della ricaptazione delle monoamine (composti triciclici)
  - a. Dibenzoazepine
  - b. Dibenzodiazepine
  - c. Cicloptatrieni
  - d. Altri eterociclici fusi
2. Inibitori delle MAO (irreversibili e non)
3. Inibitori selettivi della ricaptazione della 5HT (SSRI)
4. Inibitori della ricaptazione mista NA e 5HT (SNRI)
5. Farmaci noradrenergici
6. Farmaci dopaminergici
7. Altri farmaci

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Bersagli terapeutici nel sistema serotoninergico



F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

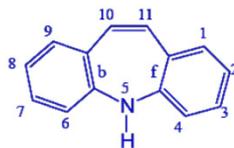
## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico

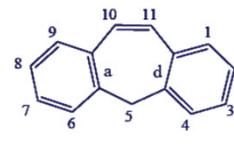
Comunemente indicati come *antidepressivi triciclici* (6,7,6 o 6,6,6).

L'anello centrale contiene di solito uno o due eteroatomi.

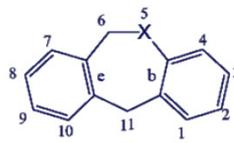
Il loro modo d'azione è l'inibizione a livello della sinapsi del riassorbimento delle amine biogene (NA, 5HT, DA), rendendole di conseguenza maggiormente disponibili.



5H-Dibenzo[b,f]azepina

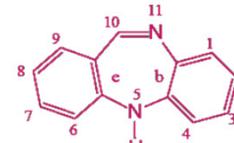


5H-Dibenzo[a,d]cicloptene

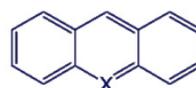


X=O: 6,11-Diidrodibenzo[b,e]ossepina

X=S: 6,11-Diidrodibenzo[b,e]tiepina



5H-Dibenzo[b,e][1,4]diazepina



X=C: Antracene

X=N: Acridina

F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico

### SAR composti triciclici

- Sono essenziali i **tre cicli condensati** (6,7,6) con la catena laterale basica.
- E' essenziale per l'attività antidepressiva che i due nuclei aromatici **non siano coplanari**, ma affacciati. All'aumento dell'angolo diedro corrisponde un aumento dell'attività.
- La sostituzione sugli anelli aromatici diminuisce generalmente l'attività.
- La ramificazione della **catena** non modifica sensibilmente l'attività, mentre un allungamento o un accorciamento della catena provocano dalla diminuzione alla perdita di attività.
- La presenza della funzione amminica primaria (NH<sub>2</sub>) oppure terziaria (NMe<sub>2</sub>) conferiscono un'attività paragonabile ai composti. I derivati provvisti di ammina secondaria (NHMe) sono in genere più potenti.
- La sostituzione della funzione amminica terziaria (NMe<sub>2</sub>) con gruppi alchilici più ingombranti determina perdita dell'attività.
- La catena laterale "piperazinica" potenzia la componente sedativa centrale (Opipramolo).

### Effetti secondari/collaterali

A livello periferico: inibizione secrezioni, disturbi visivi, stipsi, ritenzione urinaria; ipotensione posturale, tachicardia, aritmie (Effetti parasimpaticolitici).

SNC: sedazione.

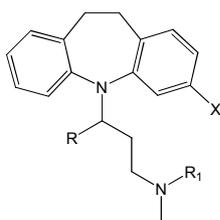
In generale: allergie, fotosensibilizzazione, ittero, discrasie.

Queste manifestazioni sono ridotte/attenuate con i derivati più recenti

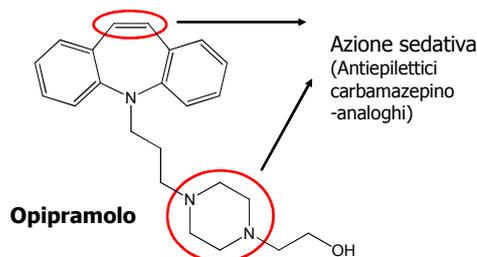
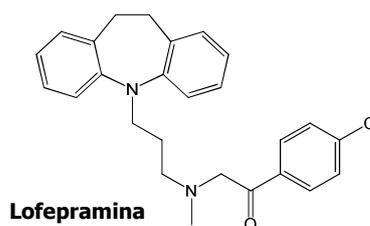
F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico – Derivati 5H-dibenzo[b,f]azepinici



	X	R	R <sub>1</sub>
Imipramina	H	H	CH <sub>3</sub>
Desipramina	H	H	H
Clomipramina	Cl	H	CH <sub>3</sub>
Trimipramina	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

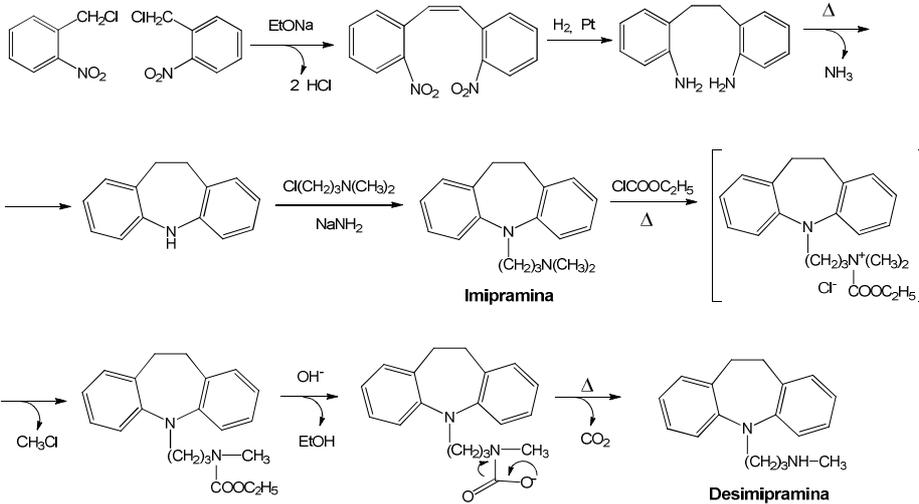


F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico - Derivati 5H-dibenzo[b,f]azepinici

### Sintesi dell'Imipramina e della Desimipramina

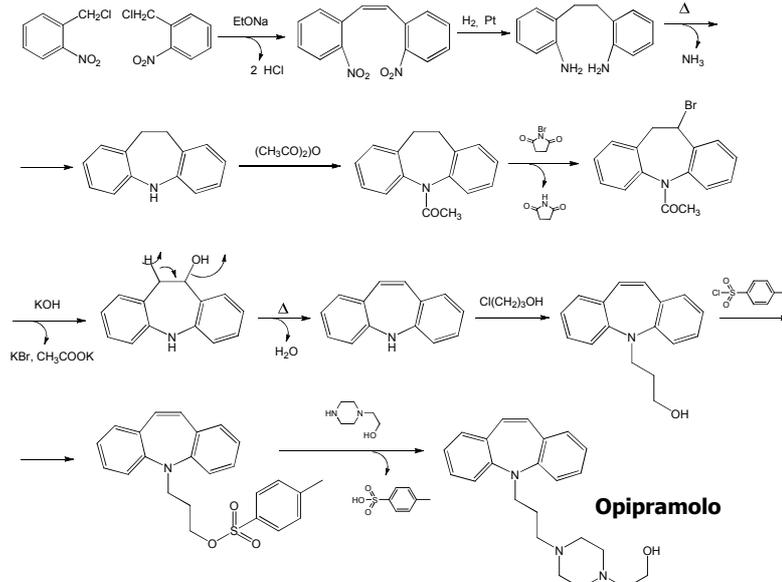


F. Ortuso - Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico - Derivati 5H-dibenzo[b,f]azepinici

### Sintesi dell'Opiprazolo

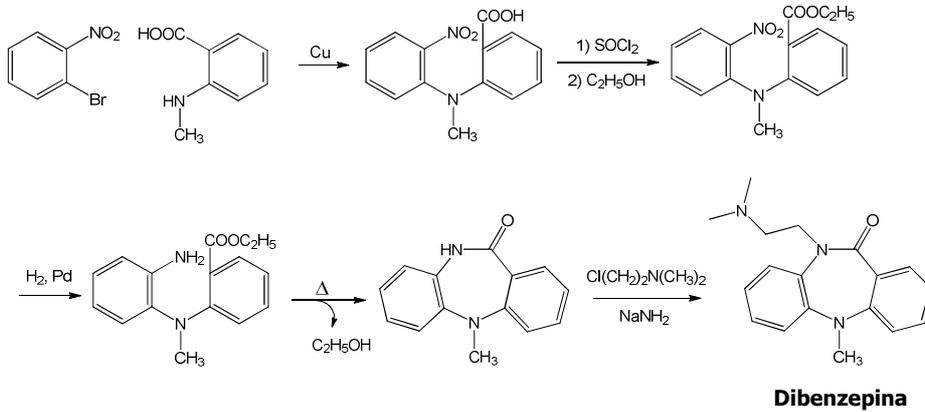


F. Ortuso - Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico - Derivati 5H-dibenzo[b,f]azepinici

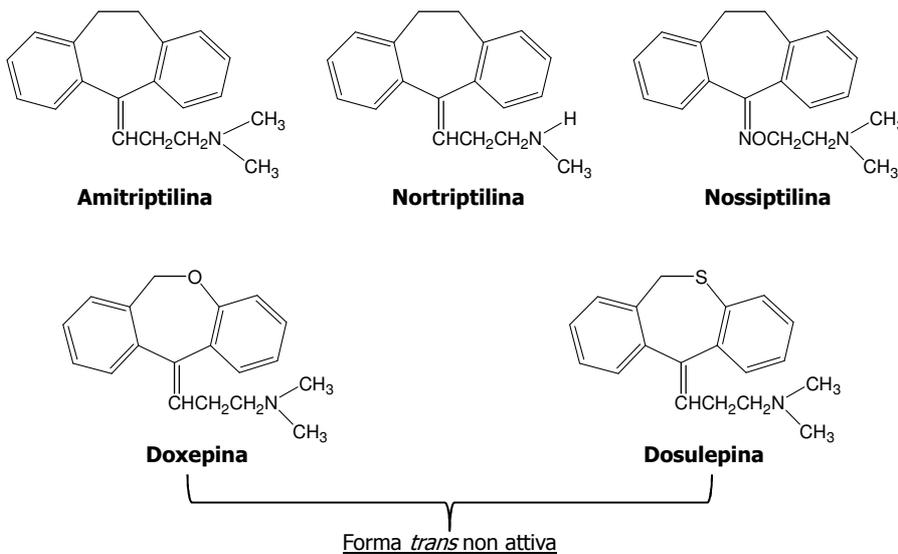
### Sintesi della Dibenzepina



*F. Ortuso - Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico - Derivati cicloeptatrienici

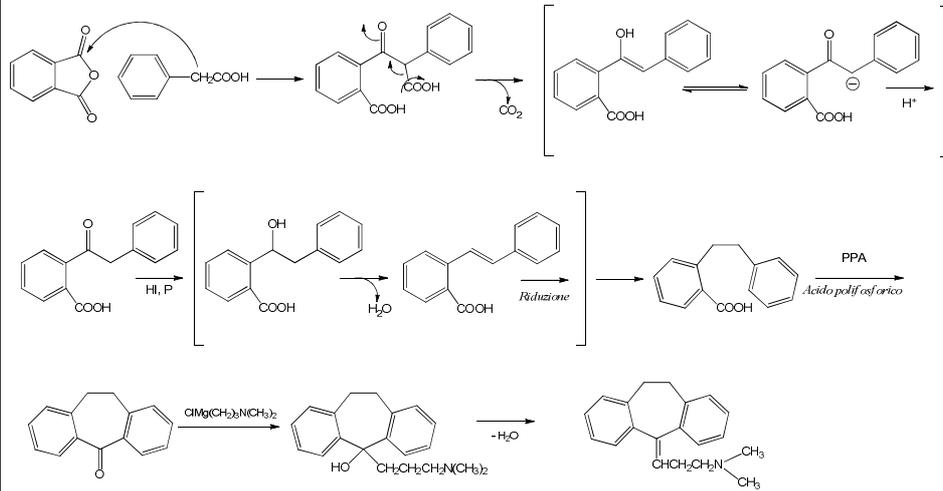


*F. Ortuso - Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico – Derivati cicloeptatrienici

### Sintesi dell'Amitriptilina

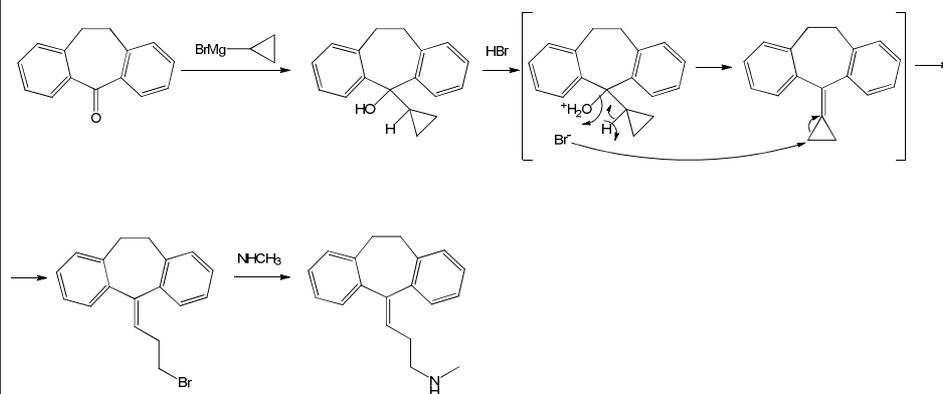


F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico – Derivati cicloeptatrienici

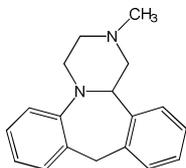
### Sintesi della Nortriptilina



F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

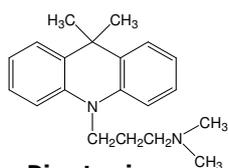
## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico – Triciclici di seconda generazione (atipici)

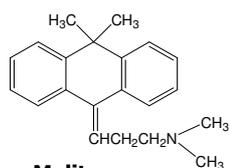


**Mianserina**

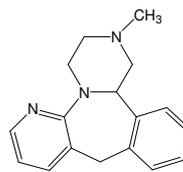
La **Mianserina** deriva da un antistaminico H1 Fenbenzamina. **Antagonista  $\alpha$ 2-adrenergico**, è anche un potente antagonista della serotonina e dell'istamina. Attività ansiolitica pari alle BDZ



**Dimetacrina**



**Melitracene**

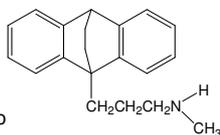


**Mirtazapina**

Antagonista  $\alpha$ 2-adrenergico

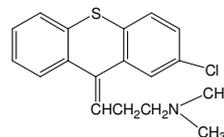
**Maprotilina**

Attività simile all'imipramina, amitriptilina. Inizio rapido attività.



**Clorprotixene**

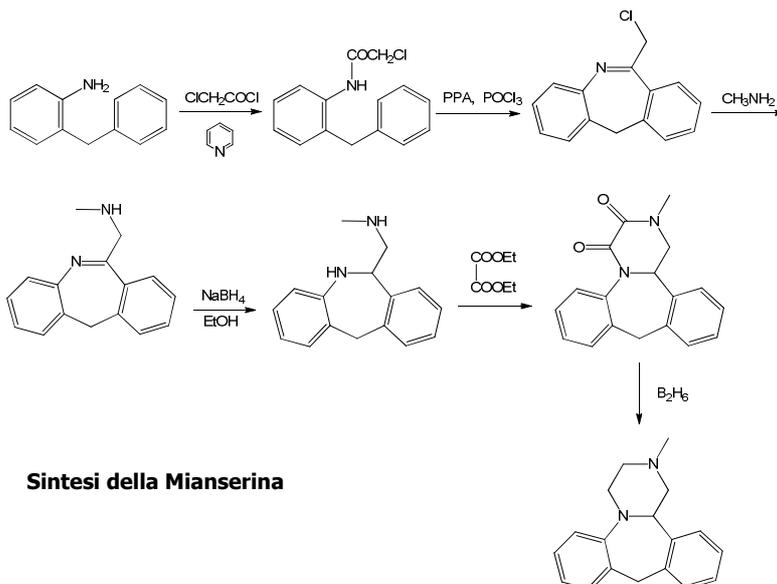
Neurolettico con marcata attività antidepressiva



*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico – Triciclici di seconda generazione (atipici)



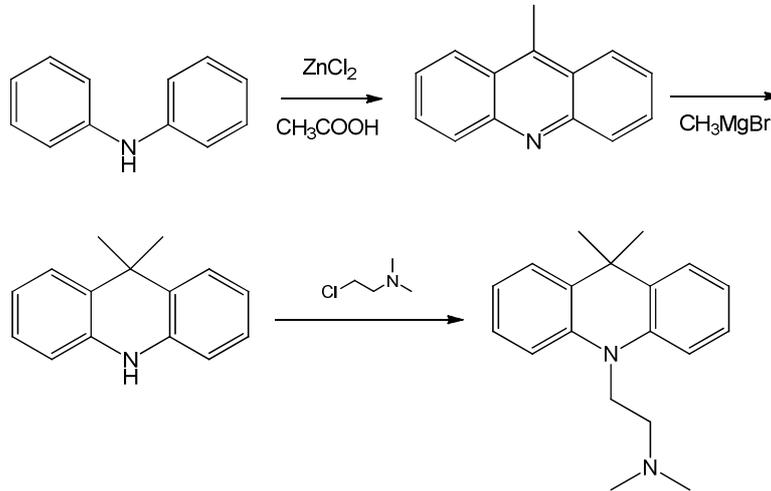
**Sintesi della Mianserina**

*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*

## Stimolanti SNC: Psicoanalettici-Timolettici

Inibitori re-uptake aminergico – Triciclici di seconda generazione (atipici)

### Sintesi della Metacrina



*F. Ortuso – Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*