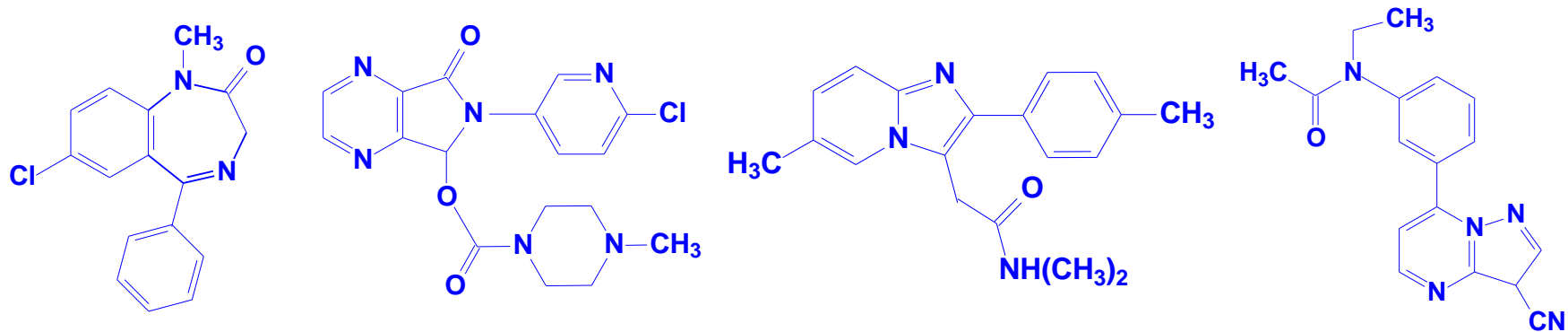


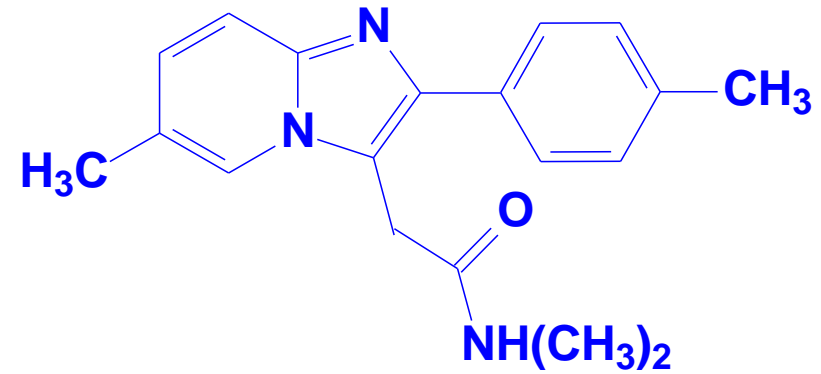
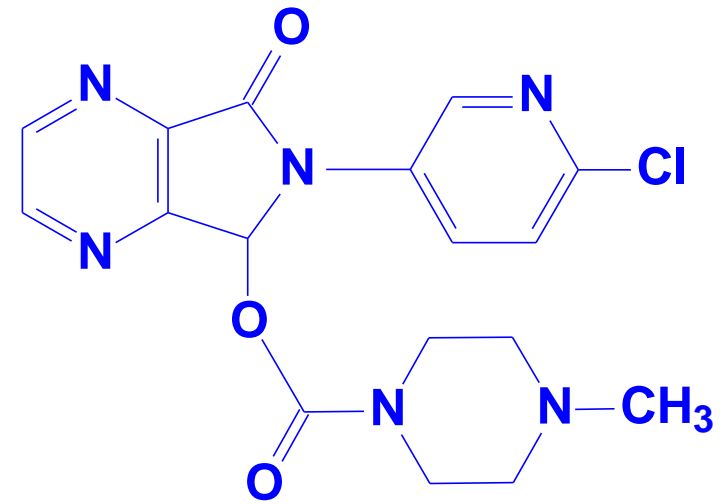
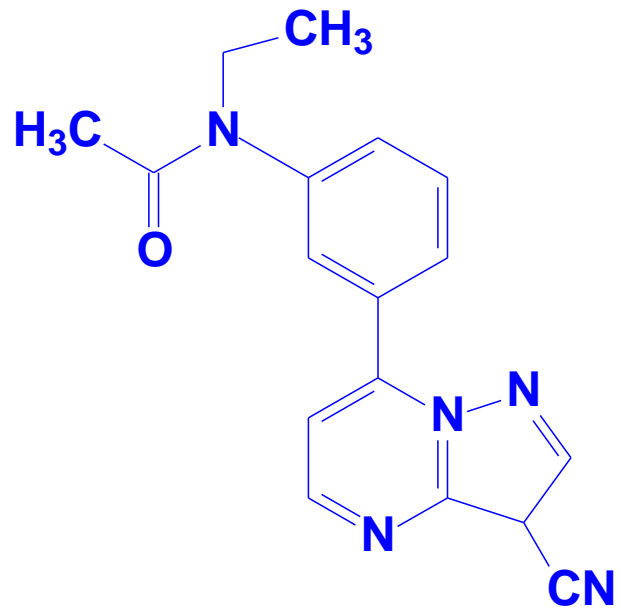
ZZZZZZZZ-drugs (Zolpidem, Zaleplon Zopiclone): εκτοπίζουν ρ/ε διαζεπάμη από τους υποδοχείς της

- **διαχωρισμός υπνωτικής / κατασταλτικής** του ΚΝΣ δράσης: αποδίδεται σε υψηλή συγγένεια για συγκεκριμένους **GABA_A υποδοχείς**. Τα δύο εξ αυτών συνδέονται σε υποδοχείς **με α₁ υπομονάδα**
- **δεν είναι ιδιαίτερα εθιστικά**: δεν παρουσιάζουν ισχυρό rebound effect κατά τη διακοπή τους
- **μικρή διάρκεια δράσης**: μόρια λιπόφιλα, απορροφώνται ταχέως και έχουν αδρανείς μεταβολίτες. Η απορρόφηση επιβραδύνεται με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Επιτρέπεται η λήψη και δεύτερης δόσης φαρμάκου κατά τη διάρκεια της νύκτας.
- **αποτελεσματικά στη χρόνια αϋπνία**: δεν συσσωρεύονται σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση



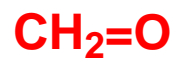
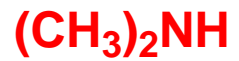
Πρόεκυψαν από σχεδιασμό που περιλαμβάνει αλλαγή της τοπολογίας του φαρμακοφόρου και **structure based drug design** που βασίστηκε στη μελέτη της σύνδεσης και λειτουργίας των βενζοδιαζεπινών.

- Δομικά συγγενή παράγωγα είναι πιθανό να ασκούν συγγενή βιολογική δράση, επειδή μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον ίδιο μακρομοριακό στόχο.
- Συγγενή θεωρούνται παράγωγα με παρόμοιο σχήμα και ηλεκτρονικές ιδιότητες πχ όταν μπορούν να σχηματίσουν ανάλογο δίκτυο δ.Η
- Τα ευκίνητα παράγωγα μπορούν να λάβουν περισσότερες, διαφορετικού σχήματος διαμορφώσεις ελάχιστης ενέργειας, ενώ για τα πιο άκαμπτα και σχετικά επίπεδα μόρια η εύρεση ανάλογων scaffolds είναι απλούστερη

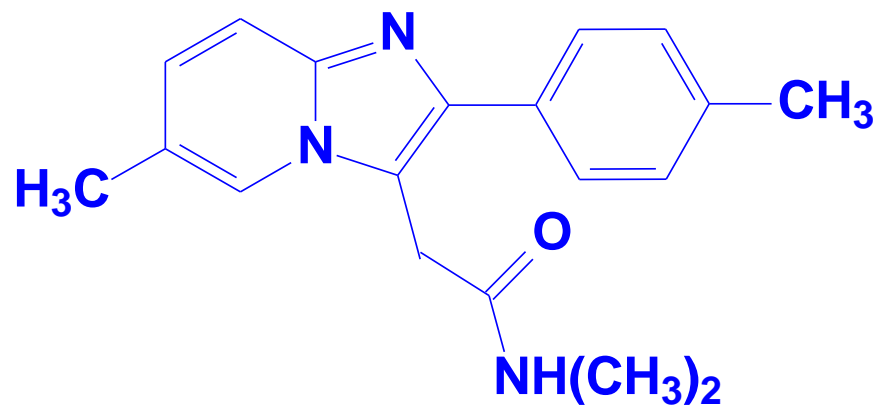
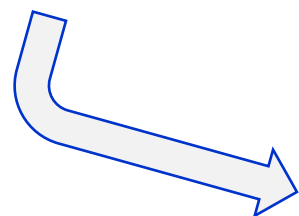
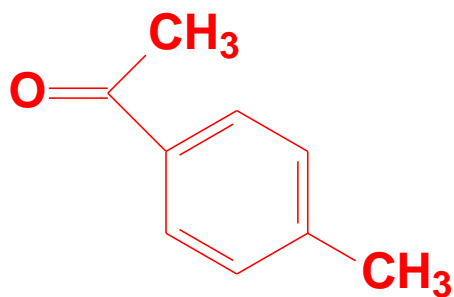
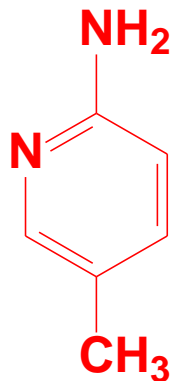


Z – drugs

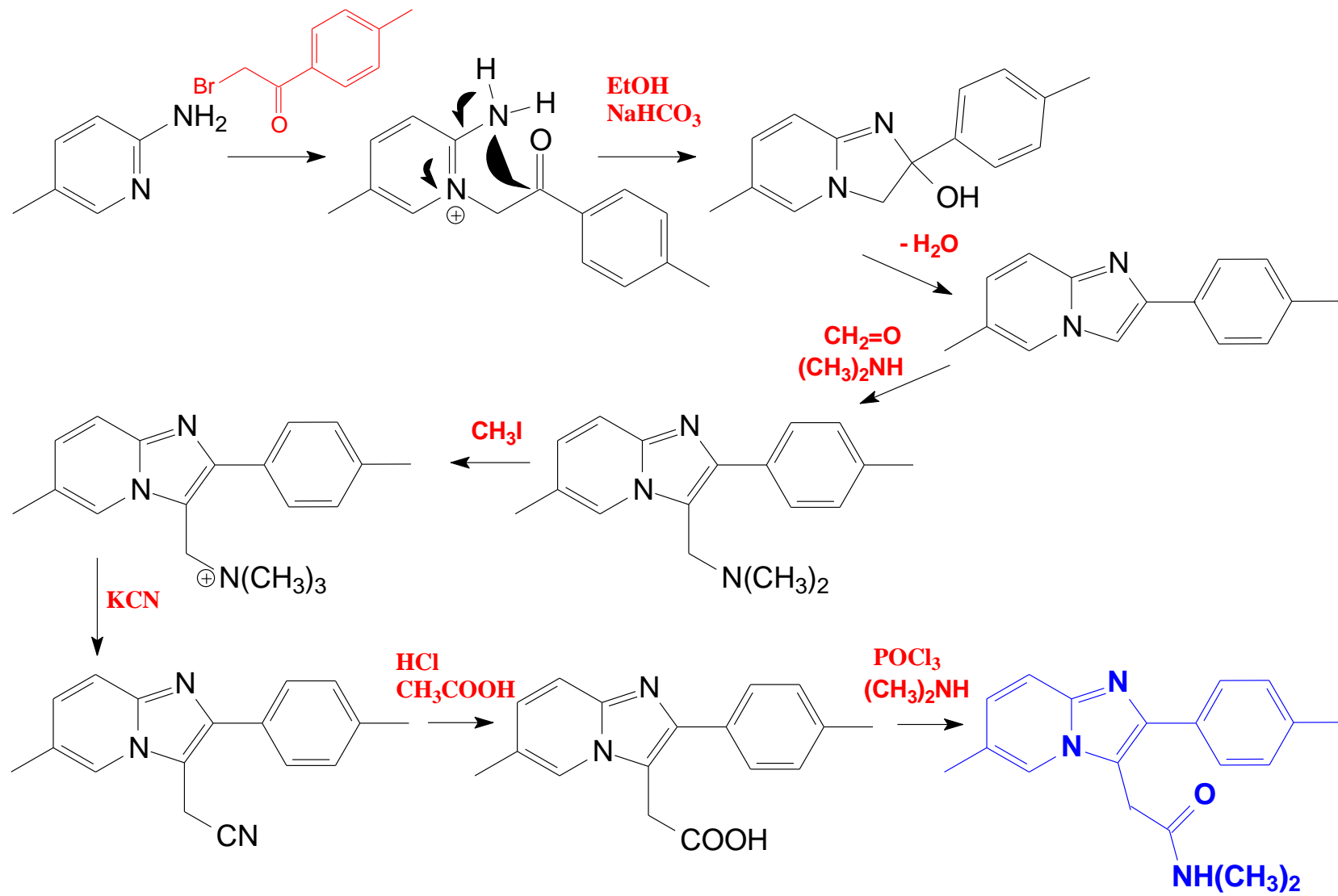
Το 1/3 του πληθυσμού
υποφέρει από αϋπνία!!

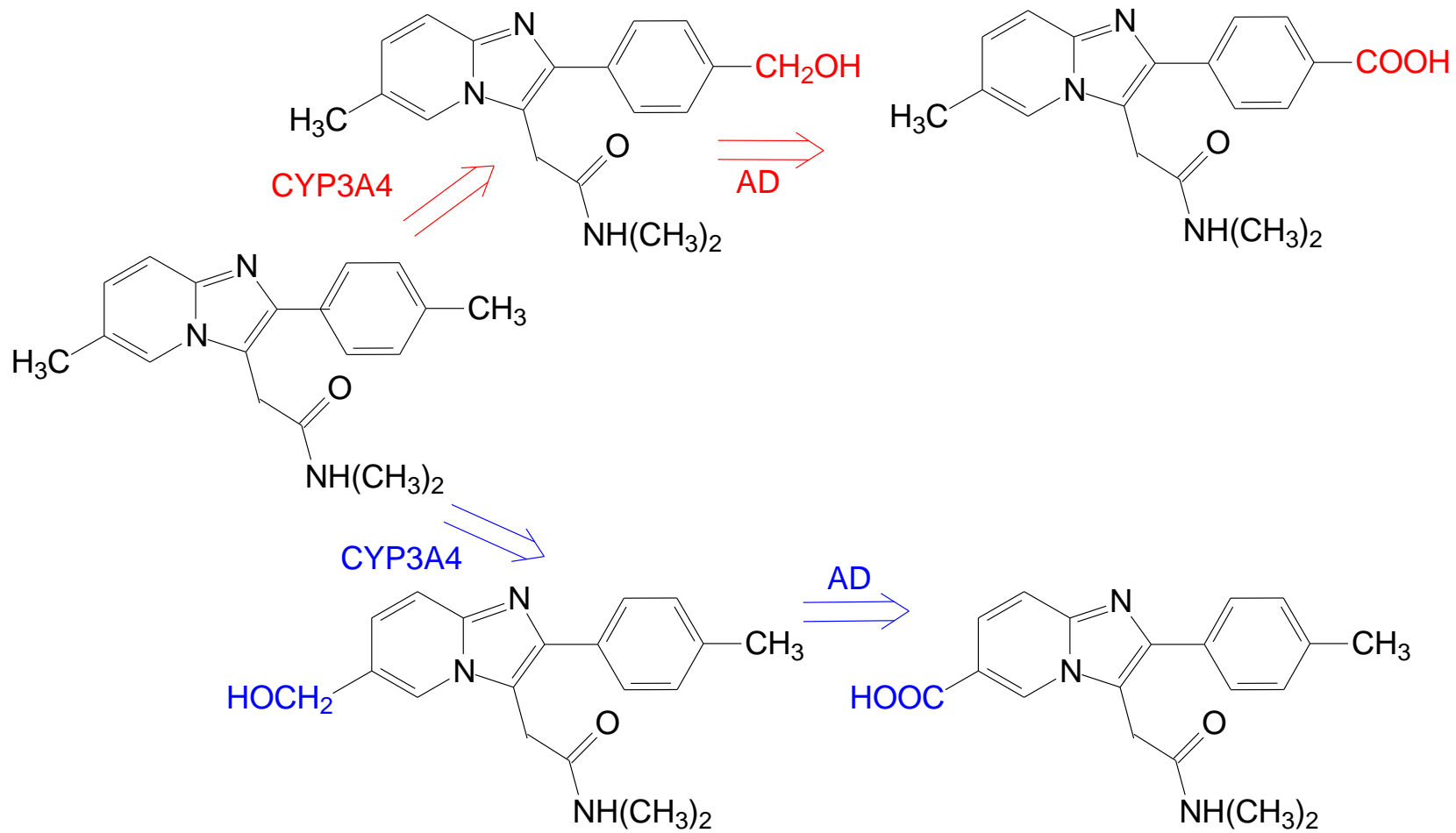


Zolpidem (Stinox)



N,N,6-τριμεθυλο-2-(4-μεθυλοφαινυλο)ιμιδαζολο[1,2-α]πυριδιν-3-ακεταμίδιο





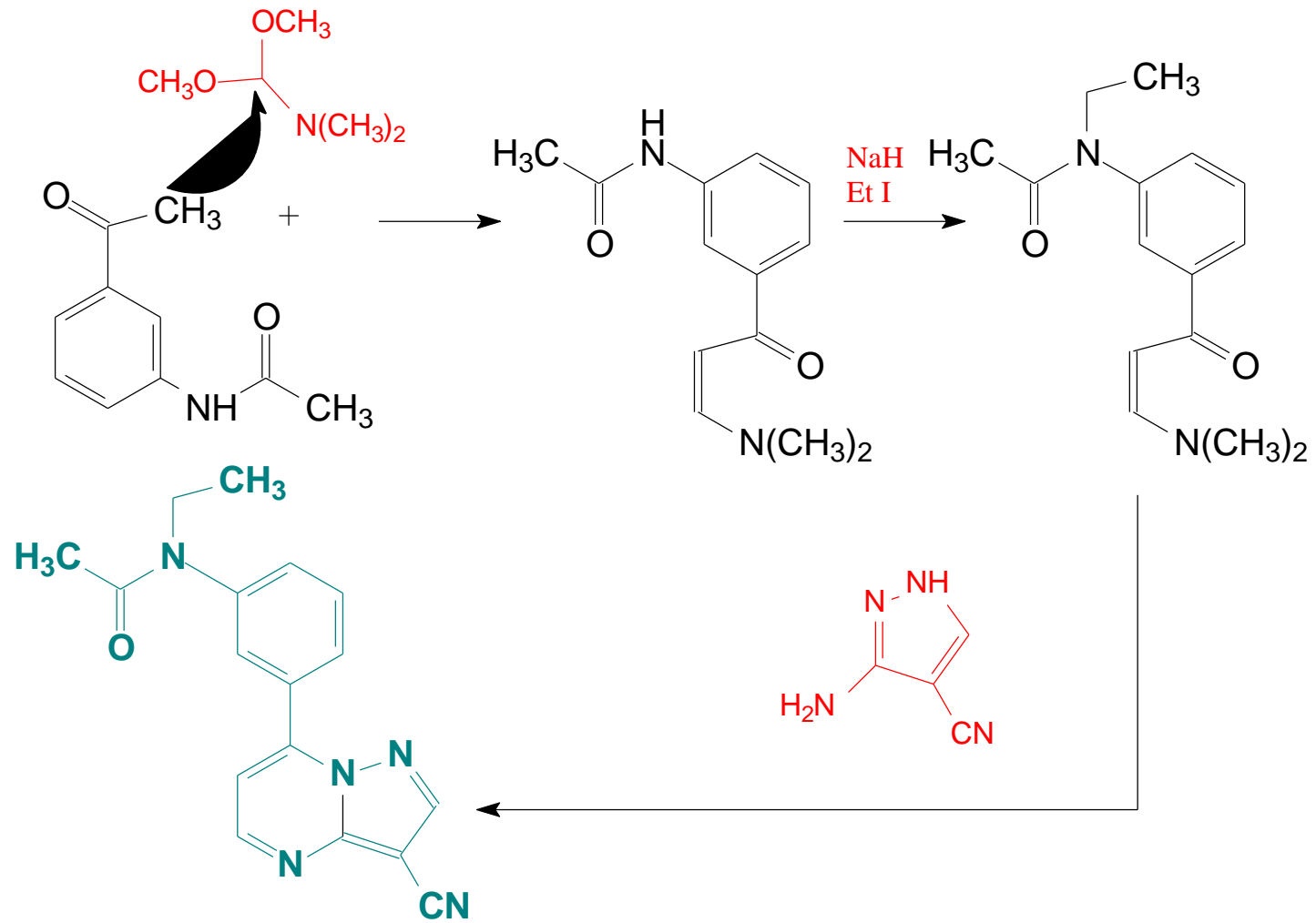
Η απορρόφηση του **Zolpidem** καθυστερεί αν ληφθεί μετά από λιπαρό γεύμα.
 Μεταβολίζεται γρήγορα προς αδρανή καρβοξυλικά οξέα.
 Μισή δοσολογία σε ηλικιωμένους - προσοχή σε ηπατική δυσλειτουργία.

Ποικιλία φαρμακοτεχνικών μορφών:

- δισκία βραδείας αποδέσμευσης
- υπογλώσσια δισκία
- oral spray

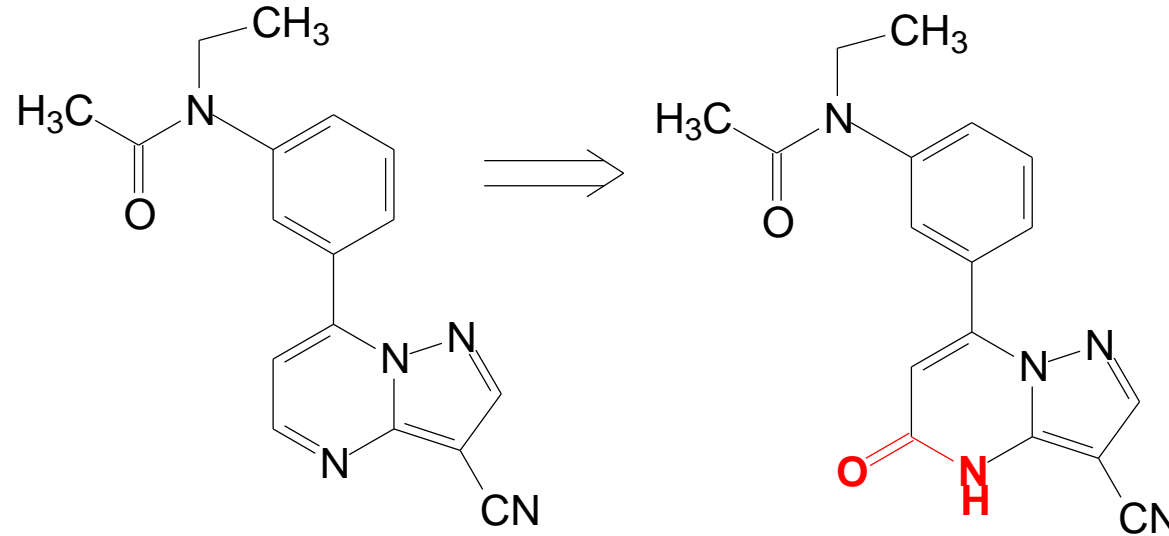
Η οδήγηση επιτρέπεται 8 ωρες μετά τη λήψη μιας δόσης





Zaleplon (Sonata)

N-[3-φαινυλο-(3-κυανοπυραζολο[1,5-α]πυριμιδιν-7-υλ)]-N- αιθυλακεταμίδιο

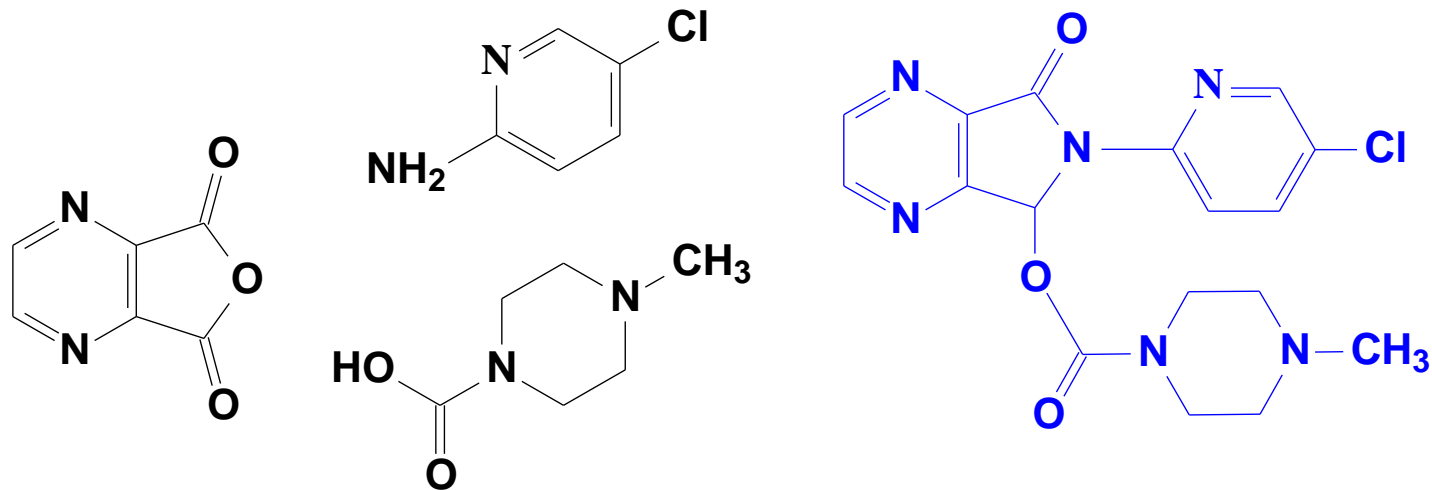


Μεταβολίζεται γρήγορα => μικρή διάρκεια δράσης

Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται ως γλυκουρονίδια. Αν και συνδέεται ισχυρότερα από το Zolpidem στην $\alpha 1$ υπομονάδα του $GABA_A$ χορηγείται σε συγκρίσιμη δόση λόγω χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας (~30%)

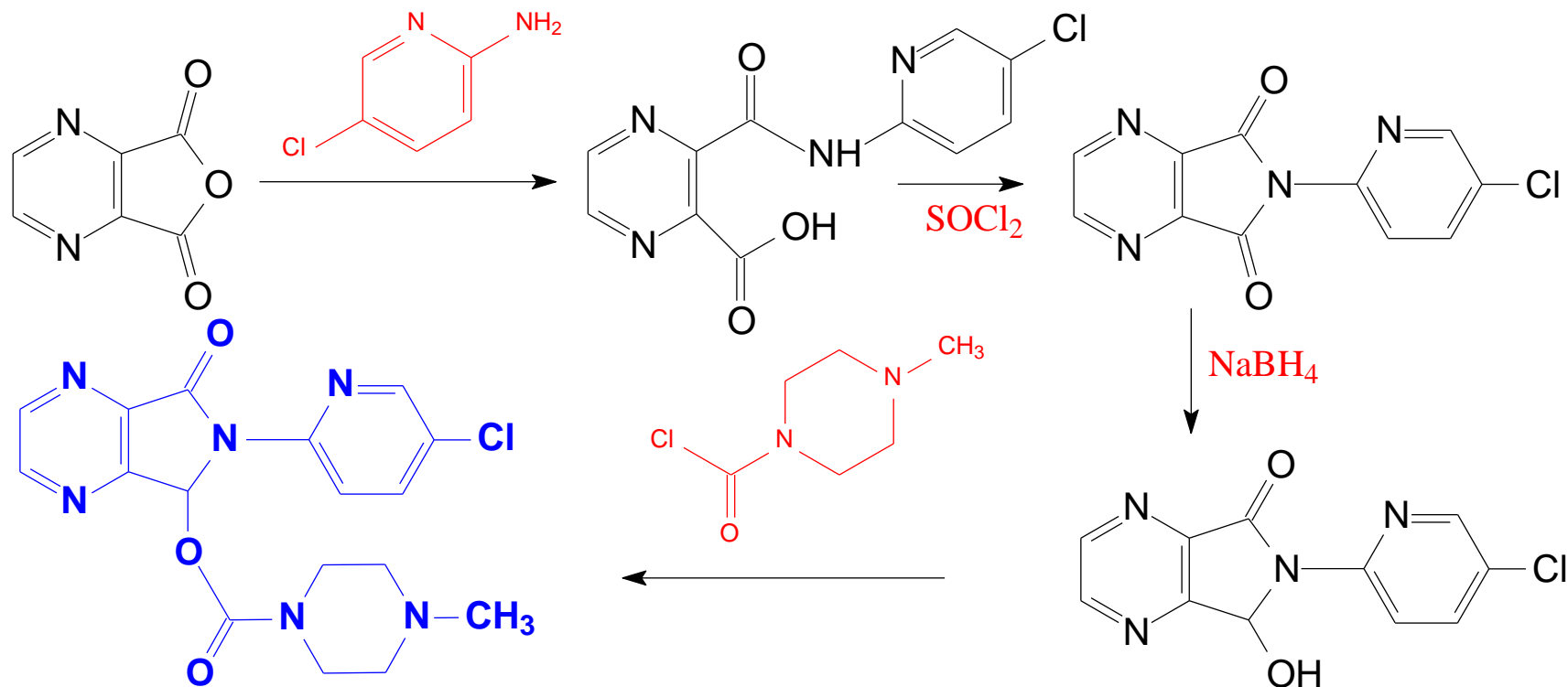
Υπναγωγό, δεν διατηρεί τον ύπνο: το πλέον ασφαλές υπνωτικό

Μηδενικός κίνδυνος ατυχημάτων την επόμενη ημέρα, ακόμη και αν ληφθεί στη μέση της νύχτας – δεν έχει αναφερθεί σοβαρό σύνδρομο στέρησης



Zopiclone (Imovane)

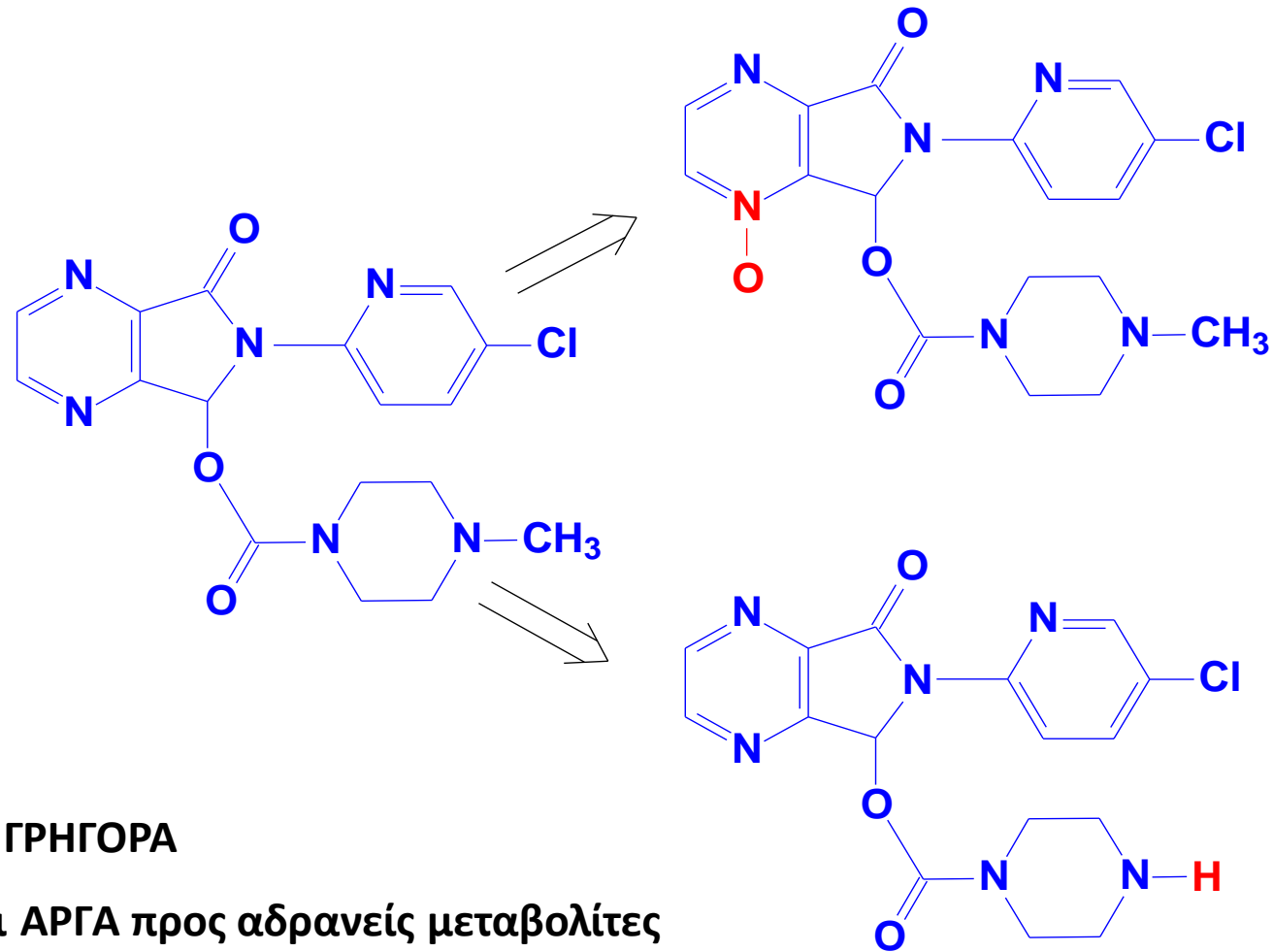
(R,S)-6-(5-χλωροπυριδιν-2-υλο)-6,7-διϋδρο-7-οξο-5Η-πυρρολο[3,4-β]πυραζιν-5-υλο
εστέρας του 4-μεθυλο-1-πιπεραζινοκαρβοξυλικού οξέος
Δεσμεύεται σε υποδοχείς GABA_A με α1, α2, α3 και α5 υπομονάδες.



Zopiclone (Imovane)

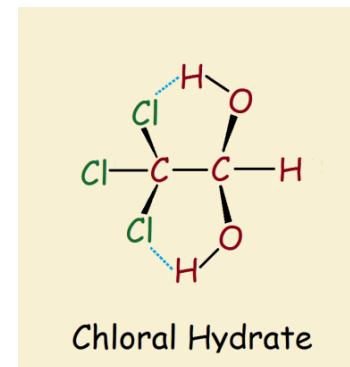
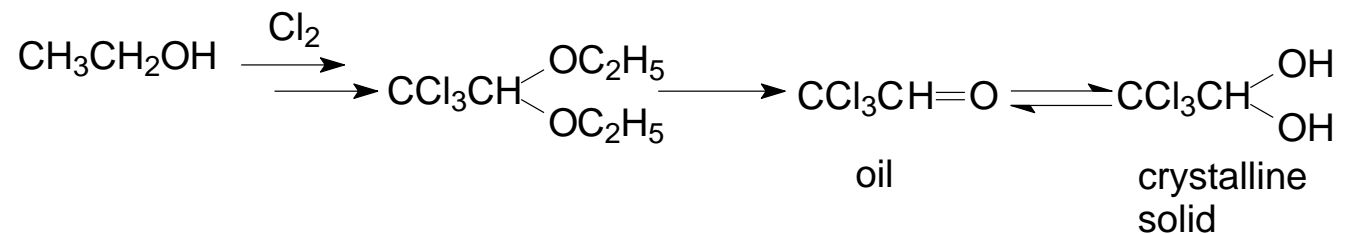
Κυκλοφορεί και ως **eszopiclone (το S-ισομερές)** στις ΗΠΑ, όχι στην Ευρώπη

Το **eszopiclone** εμφανίζει χαμηλότερη συγγένεια από το R-ισομερές για τους υποδοχείς με $\alpha 5$ υπομονάδα => καλύτερα αντανακλαστικά κατά την επόμενη ημέρα



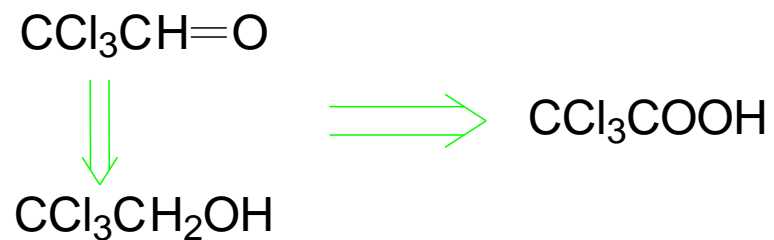
- Απορροφάται ΓΡΗΓΟΡΑ
- Μεταβολίζεται ΑΡΓΑ προς αδρανείς μεταβολίτες
- Δεν συσσωρεύεται
- Δραστικό στη χρόνια αϋπνία
- Δεν είναι εθιστικό

ΕΝΥΔΡΗ ΧΛΩΡΑΛΗ



Σε υδατικό διάλυμα η ισορροπία μετατοπίζεται προς τον υδρίτη

pka: 10.04 (δλμ 10% έχει pH~4) => ερεθισμός βλεννογόνων





ΕΝΥΔΡΗ ΧΛΩΡΑΛΗ

Παιδιατρική χρήση: ως ένυδρη χλωράλη, ή ως τριχλωροαιθανόλη

συνδέεται ισχυρά στον $GABA_A$ και λειτουργεί ως PAM – υπνωτικό, ή κατασταλτικό σε διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις.



Δεν διαταράσσει τον ύπνο REM

Δεν προκαλεί εθισμό

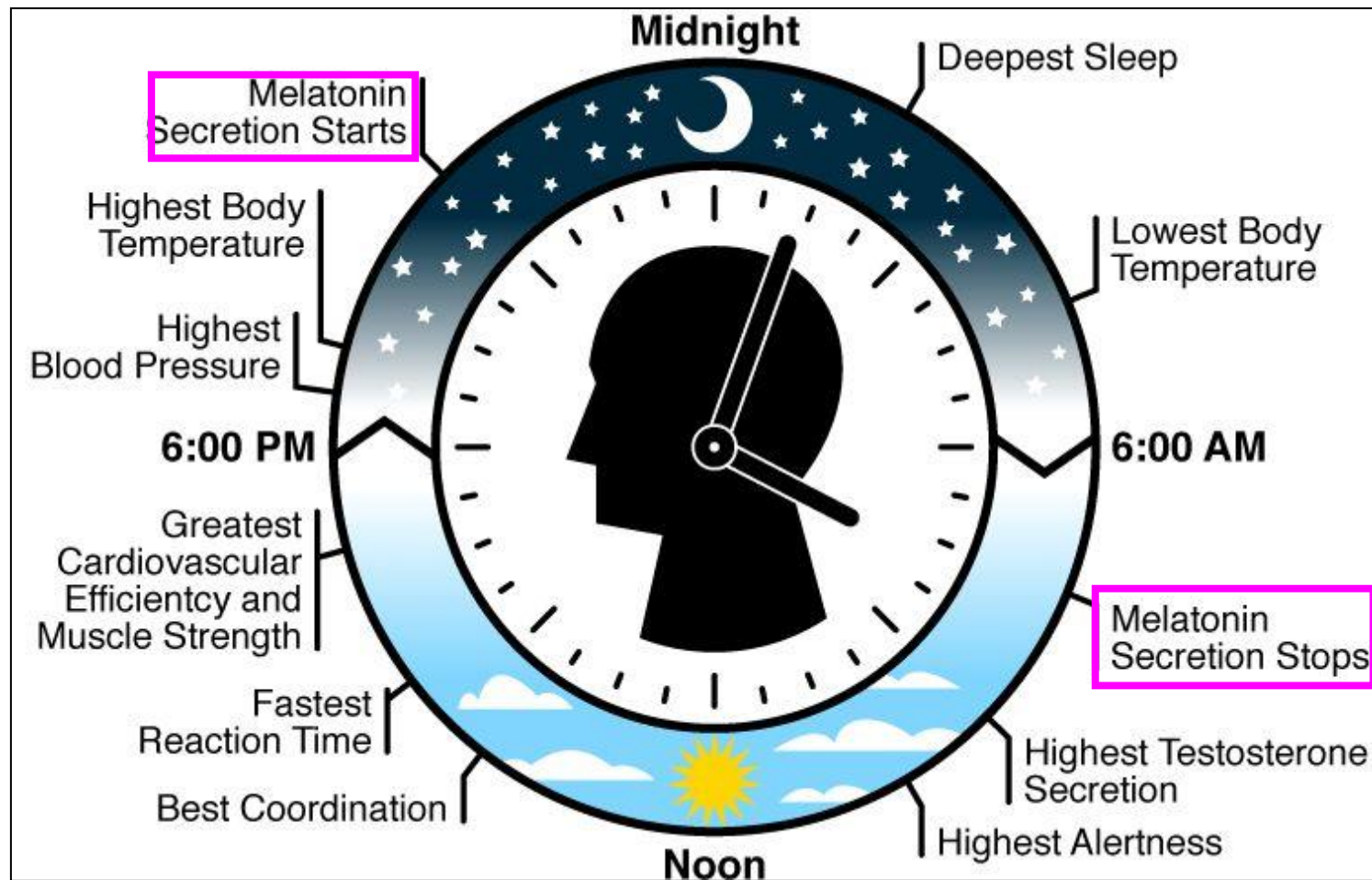
Μεταβολίζεται ταχύτατα

Εύκολα αναπτύσσεται σημαντική ανοχή = μείωση αποτελεσματικότητας μετά από συνεχή χρήση ~2 εβδομάδων



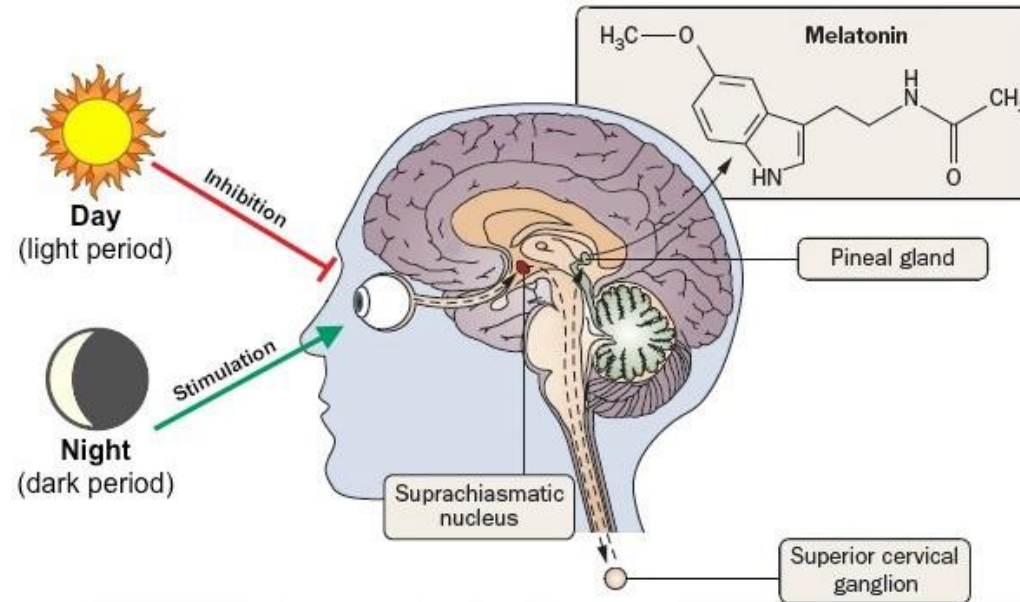
Η ερευνητική προσπάθεια για την εύρεση νέων υπνωτικών φαρμάκων προσανατολίζεται στην υποβάθμιση της ενίσχυσης GABAεργικού και ισταμινικού συστήματος.

- ✓ Ενίσχυση δευτερευόντων, υποκείμενων νευρολογικών οδών, με τη προσδοκία της επαγωγής φυσιολογικού ύπνου.
- ✓ Στόχευση υποδοχέων Μελατονίνης, Σεροτονίνης, Ορεξίνης.

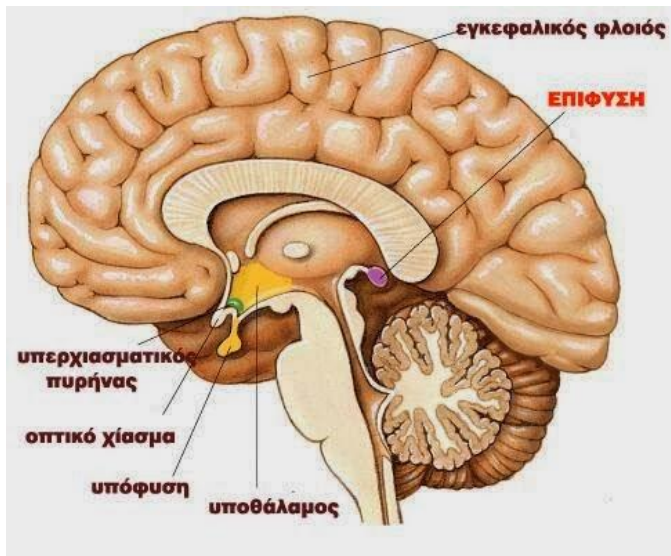
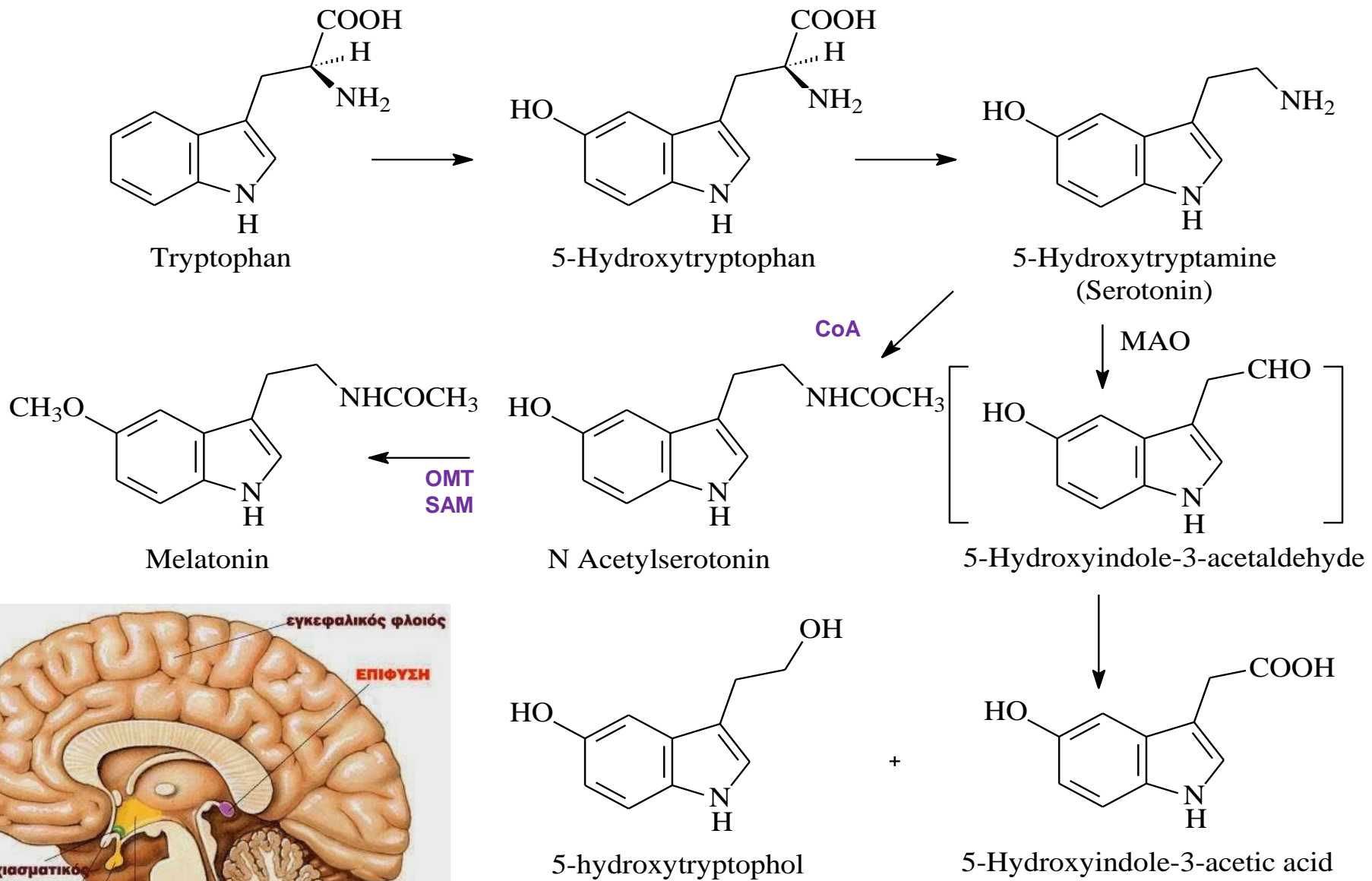


Μελατονίνη: η ορμόνη του σκότους που συγχρονίζει τις λειτουργίες του σώματος

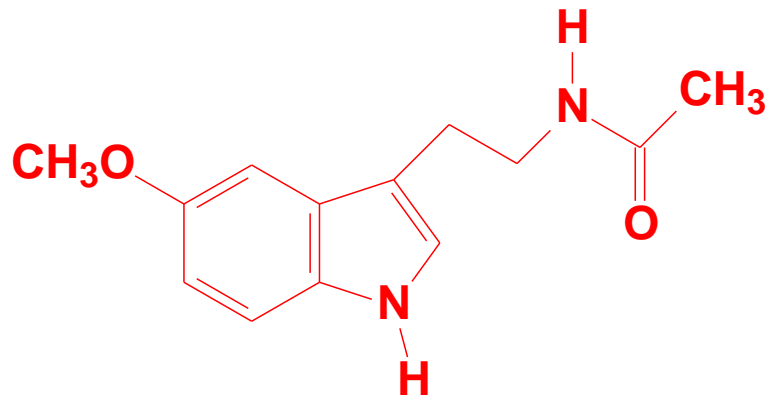
Η ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΡΥΘΜΙΖΕΙ τον ΚΙΡΚΑΔΙΟ ΡΥΘΜΟ



Η επίδραση του φωτός στον αμφιβληστροειδή δίνει ανασταλτικό σήμα στον υποθαλαμικό υπερχιασματικό πυρήνα, που συνδέεται με την επίφυση. Έτσι, κατά την διάρκεια της ημέρας αναστέλλεται η έκκριση μελατονίνης.



Η βιοσύνθεση και έκκριση της μελατονίνης διεγείρεται στο σκοτάδι και πραγματοποιείται στην επίφυση (κωνάριο)

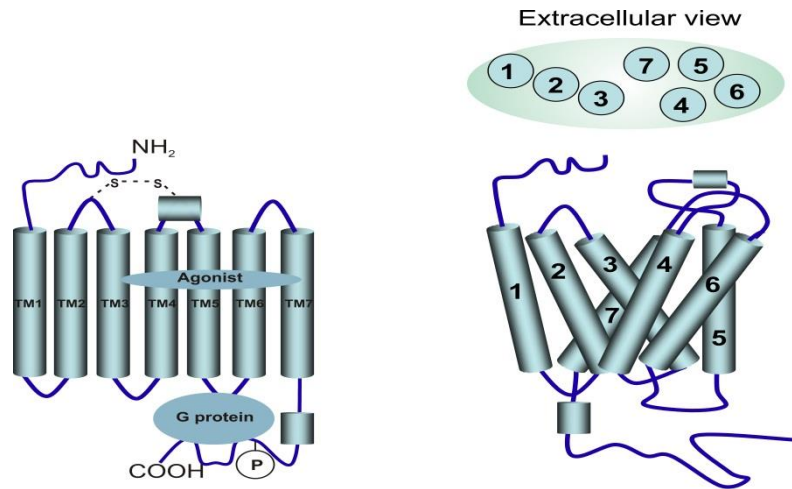


ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

MT1 GPCR: υποθάλαμος, νεφροί **Σχετίζεται με την έναρξη του ύπνου**

MT2 GPCR: ΚΝΣ, αμφιβληστροειδής. **Σχετίζεται με τον κιρκάδιο ρυθμό**

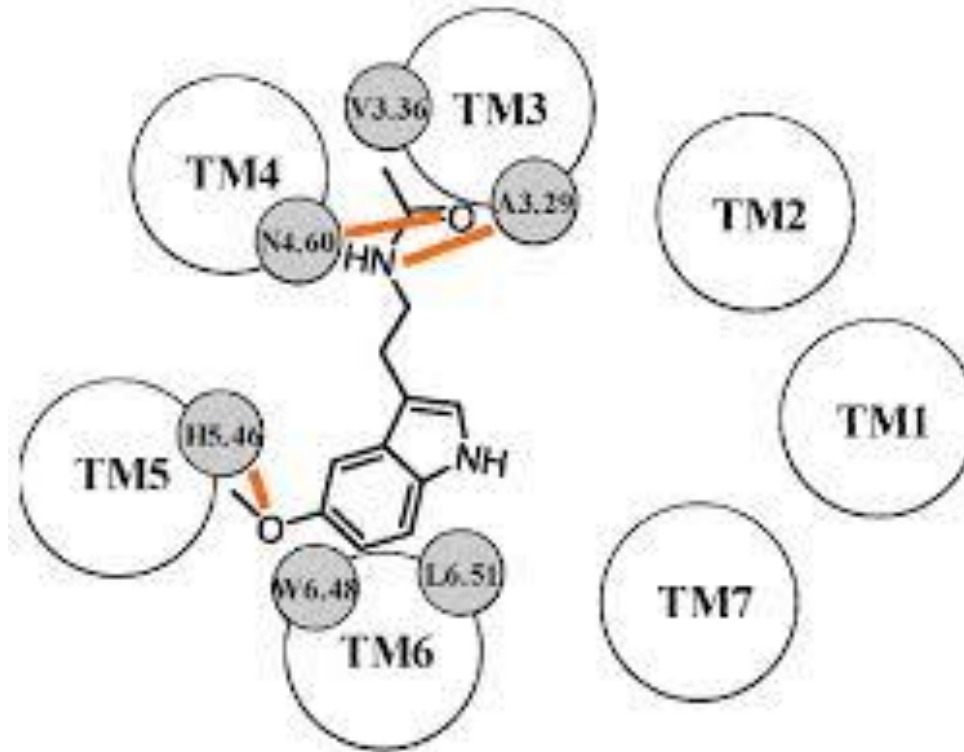
MT3 «αναγωγίαση κινονών»: ήπαρ, σπλήνας κ.α. όργανα. Αντιμετώπιση οξειδωτικού stress.



Η μελατονίνη χορηγείται ως συμπλήρωμα διατροφής για την έναρξη, τη διατήρηση και την βελτίωση της ποιότητας του ύπνου.

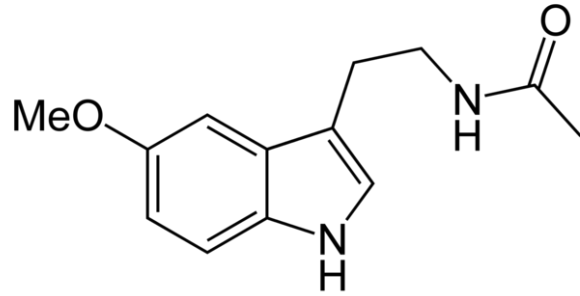
Και σε σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης (**διαπερνά τον bbb, OB: 10%**)

Είναι λιγότερο δραστική στους ηλικιωμένους.



Τα προτεινόμενα μοντέλα συμφωνούν ότι:

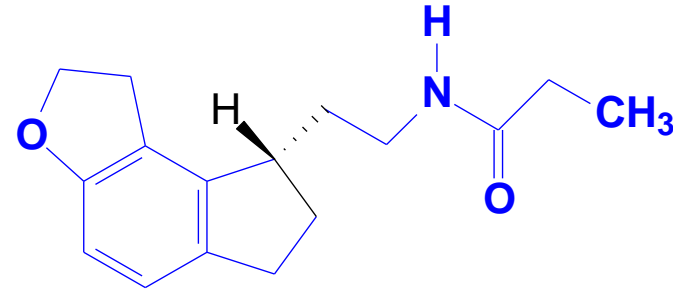
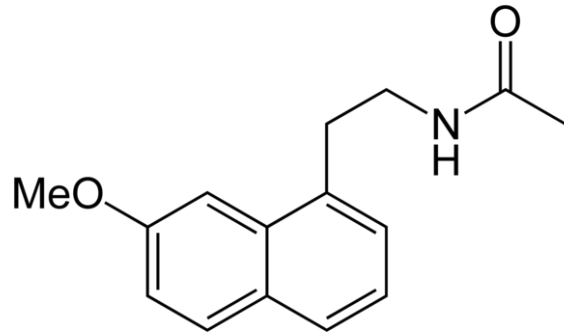
- Το αρωματικό σύστημα, όχι όμως το NH, συνεισφέρουν στη σύνδεση
- Το MeO- : αναπτύσσει σημαντική αλληλεπίδραση, που μελετήθηκε εκτενώς
- N-ακετυλο- υποκαταστάτης: αναπτύσσει σημαντική αλλά πολύπλοκη αλληλεπίδραση



agomelatine

ΔΟΜΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

Το **agomelatine** έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας (EMA 2009, **Valdoxan[®]**) για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης.

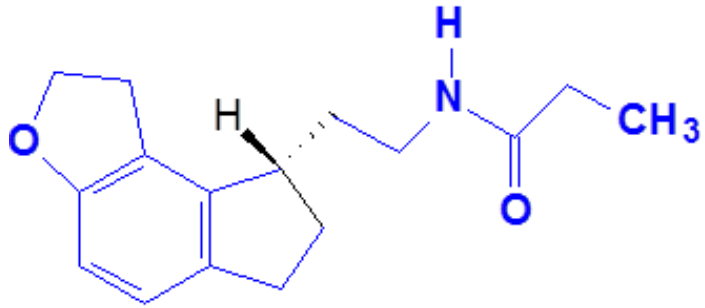


ramelteon

Το **ramelteon (FDA, Rozerem[®])** δρα ως υπνωτικό που:

- δεν επηρεάζει νοητική λειτουργία / μνήμη
- δεν προκαλεί εθισμό

Στις ΗΠΑ χορηγείται χωρίς νομοθετικούς περιορισμούς

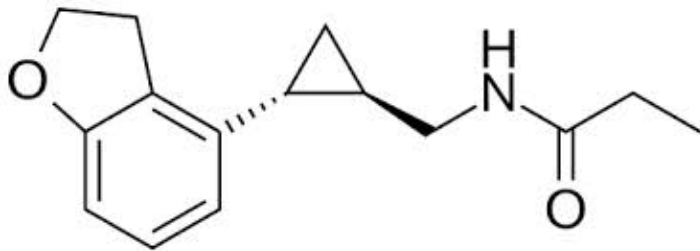


Ramelteon

ΔΟΜΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

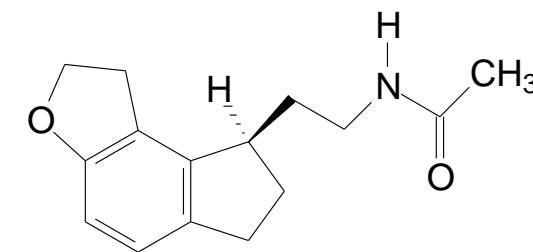
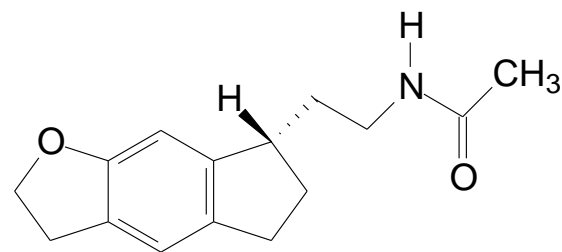
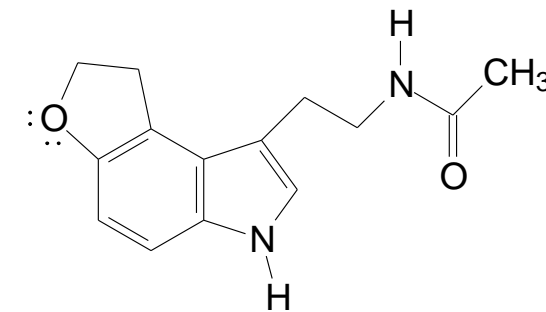
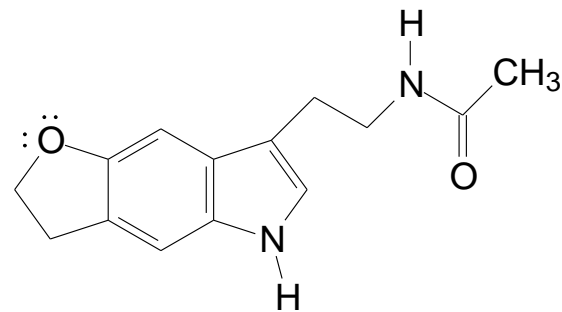
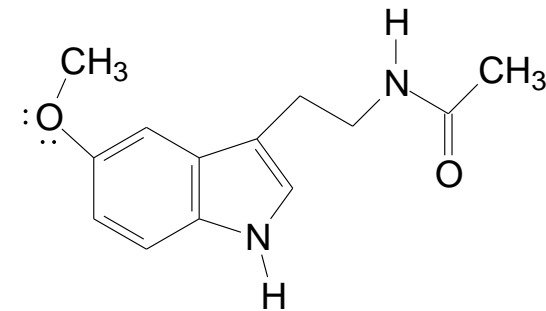
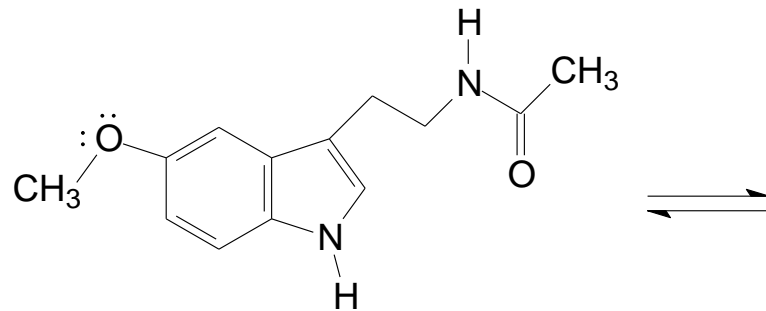
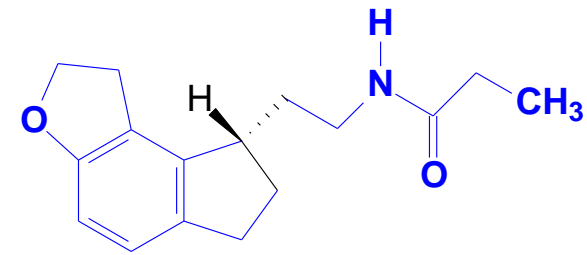
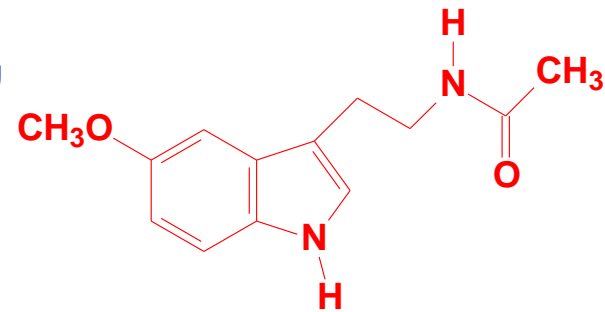
Το **Tasimelteon (Herlioz^R)**, εγκρίθηκε για την θεραπεία διαταραχών του ύπνου σε ενήλικες, **τυφλούς** ασθενείς. Συνδέεται σε MT1+MT2 - ισχυρότερα στους MT2, που συσχετίζονται με τη ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών.

Δεν είναι αποτελεσματικό ως αντικαταθλιπτικό.



Tasimelteon

Σχεδιασμός του Ramelteon

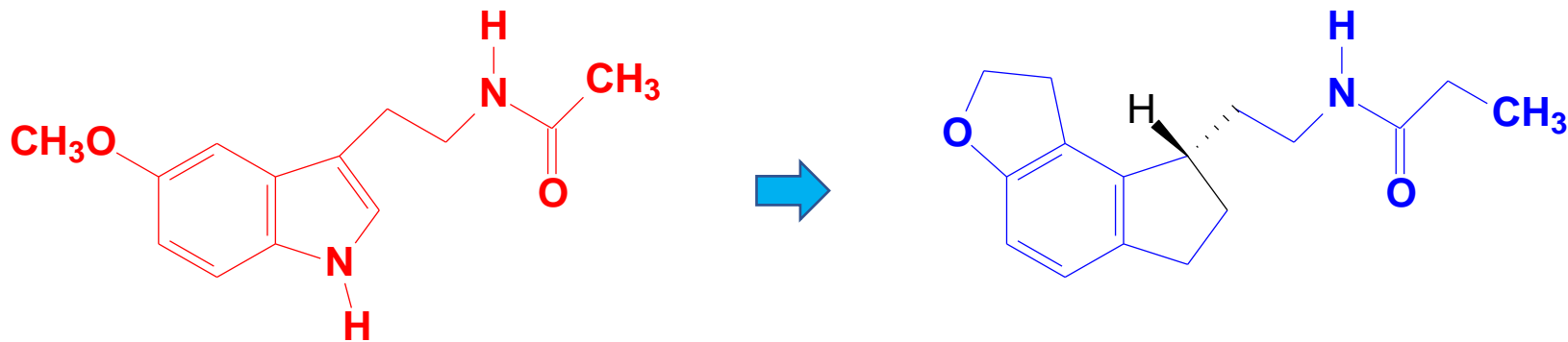


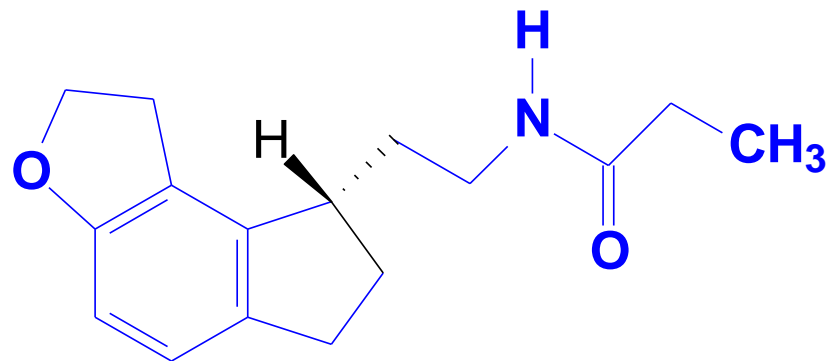
Ινδανο[5,6-b]φουράνιο

Ινδανο[5,4-b]φουράνιο

Σχεδιασμός του Ramelteon

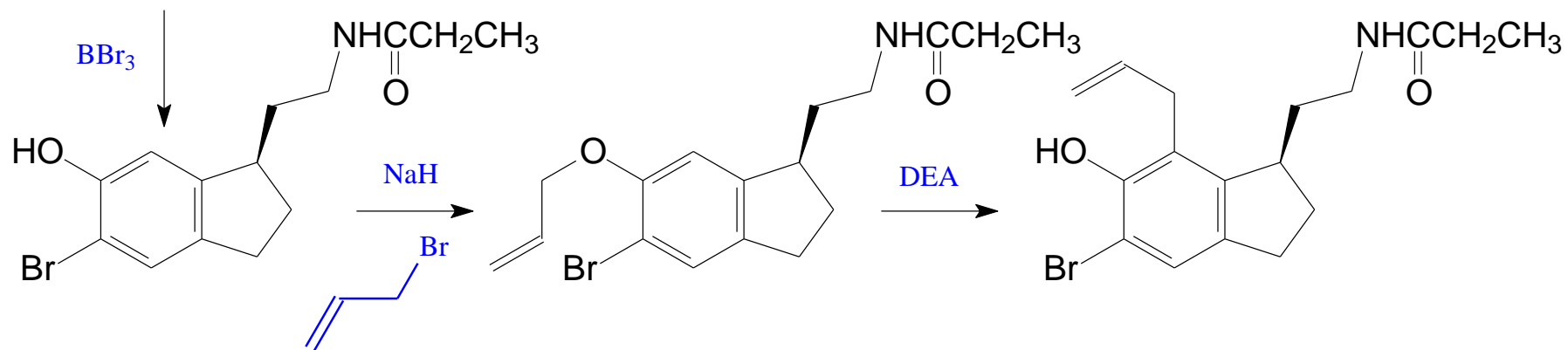
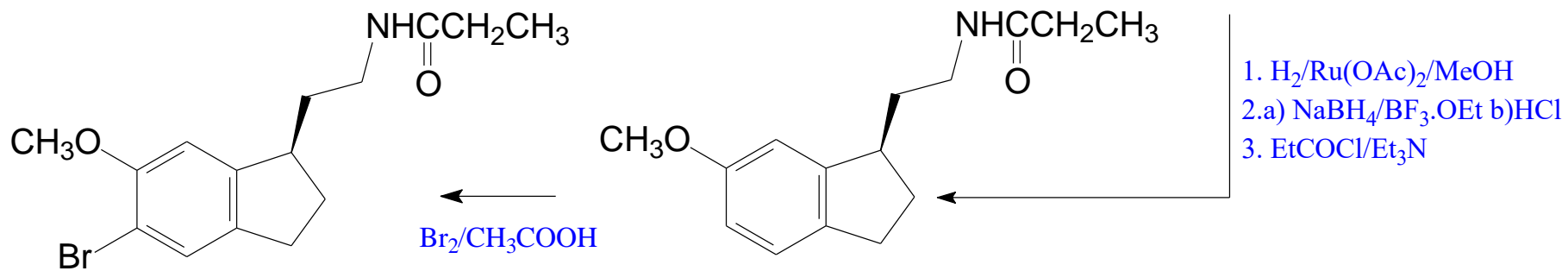
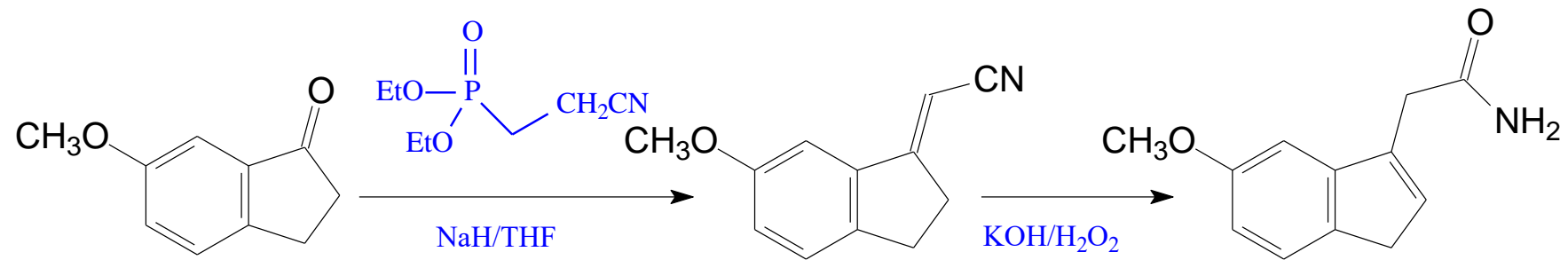
- ✓ **Κατάργηση του ινδολικού αζώτου** (απουσία βασικού αζώτου - το πλευρικό αμίδιο είναι σταθερό in vivo => εκλεκτική σύνδεση)
- ✓ **Σταθεροποίηση ευκίνητου MeO** (μείωση εντροπίας, άκαμπτο παράγωγο) ισχυρότερη αλληλεπίδραση του ασύζευκτου ζεύγους με τον υποδοχέα (15000 φορές ισχυρότερη σύνδεση το άλλο ισομερές θέσης στον MT1)
- ✓ **Αναγωγή ινδολίου** και επιλογή του δραστικότερου (500 φορές) S-εναντιομερούς
- ✓ **Επιμήκυνση πλευρικής αλυσίδας**



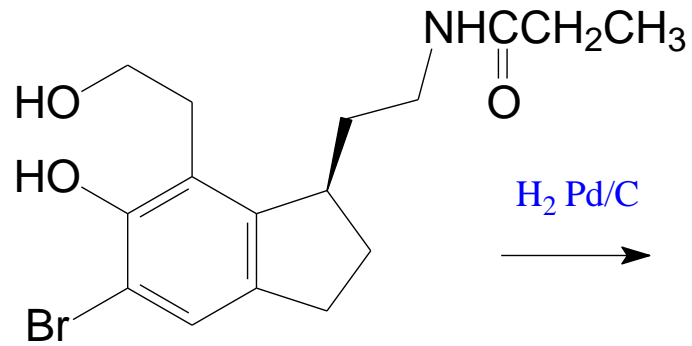
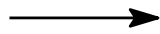


Ramelteon

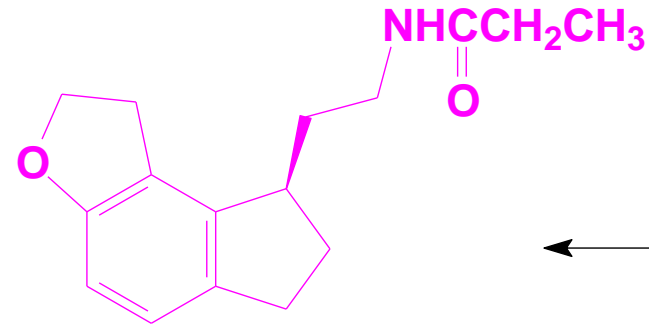
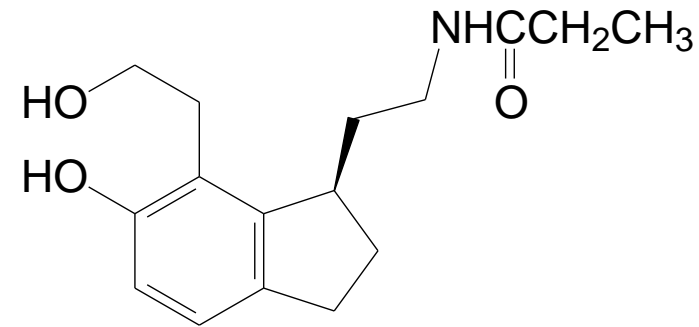
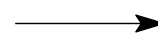
N-[2-[(8S)-1,6,7,8-τετραϋδρο-2H-ινδανο[5,4-b]φουραν-8-υλ]αιθυλο]προπιοναμίδιο



1. $O_3/MeOH$
2. $NaBH_4/MeOH$



$H_2 Pd/C$

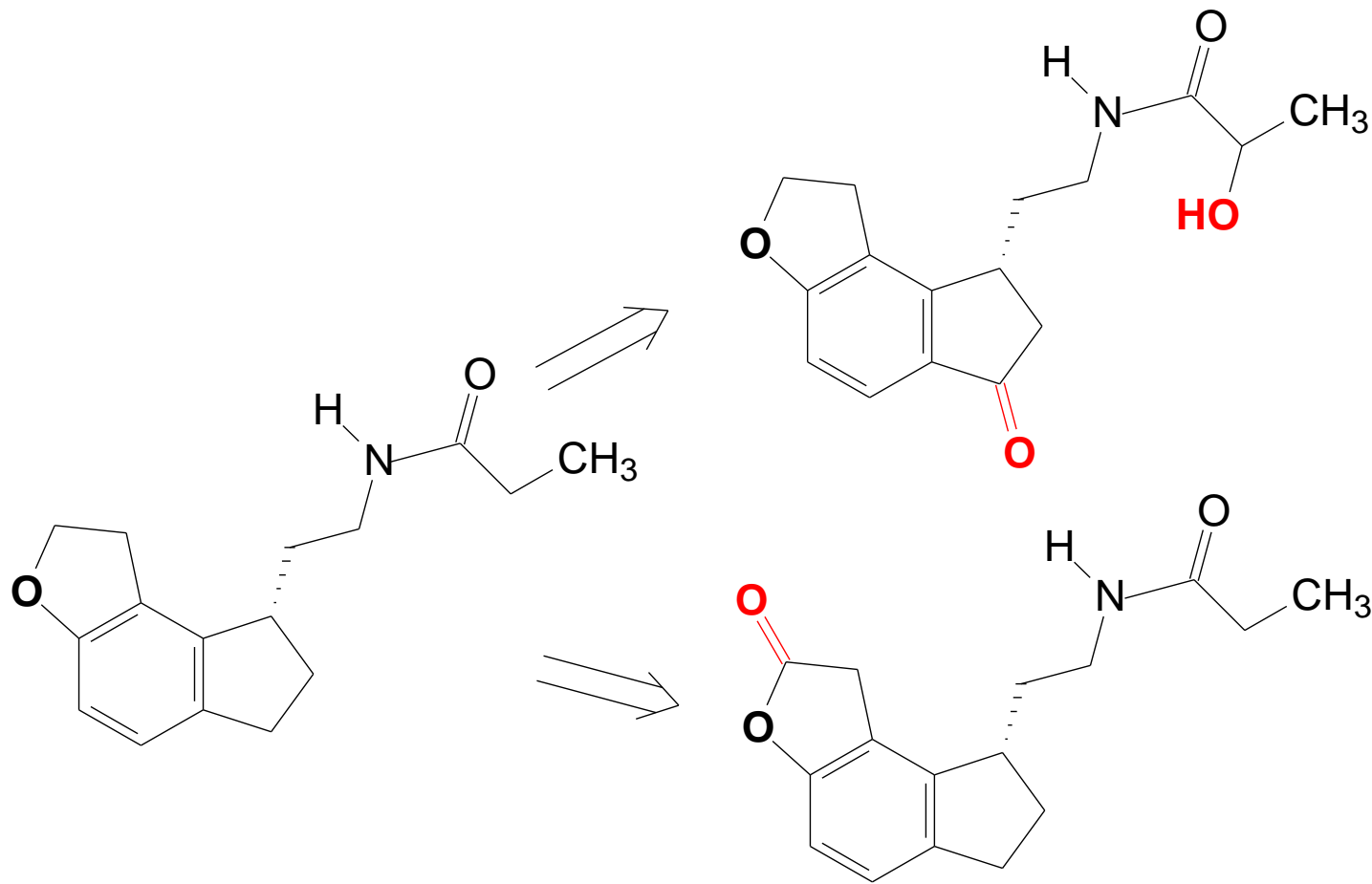


CH_3SO_2Cl/Py



Συνδέεται ισχυρά στον **MT1** (ασθενέστερα στον **MT2**) => αποτελεσματικό υπναγωγό, **προάγει τον φυσιολογικό ύπνο**.

Δεν επαναρυθμίζει τον κερκάδιο ρυθμό (jet-lag κλπ)



Oral bioavailability 2% !!!!!

Γρήγορη απορρόφηση, εκτεταμένος και γρήγορος μεταβολισμός,
αποτελεσματικό μόνο για την έναρξη του ύπνου

ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΡΥΛΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΕΣ

Buspirone



αγχολυτικό φάρμακο που δεν προκαλεί εξάρτηση + ανοχή

- **Ενδείξεις:** Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή (GAD), αγοραφοβία, μετατραυματικό stress, που αποδίδονται σε *υπερενεργοποίηση υποδοχέων σεροτονίνης*
- Οι αγχώδεις διαταραχές είναι ετερογενείς και επηρεάζονται από γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες
- Η δυσλειτουργία των 5-HT_{1A} υποδοχέων δεν αποτελεί τη πρωτογενή αιτία όλων των περιστατικών άγχους

ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΡΥΛΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΕΣ

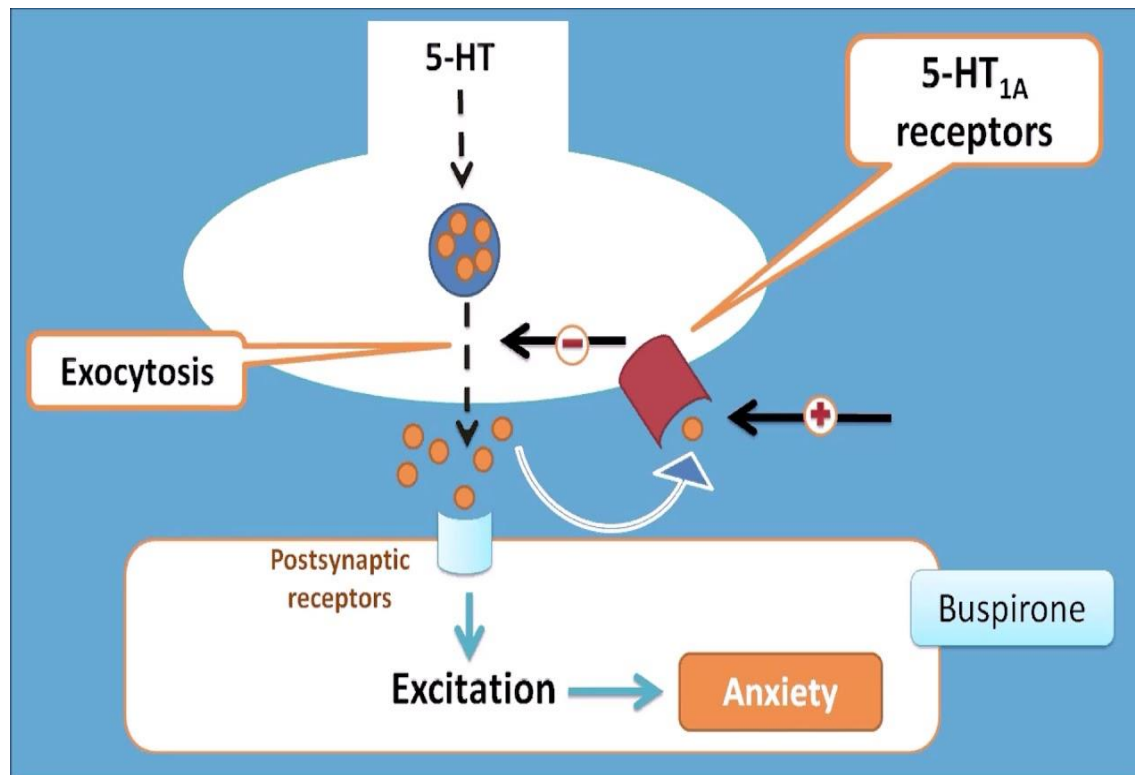
Buspirone



Η αγχολυτική δράση εκδηλώνεται μετά από θεραπεία τουλάχιστον 2 εβδομάδων + συνδυάζεται με ήπια αντικαταθλιπτική δράση

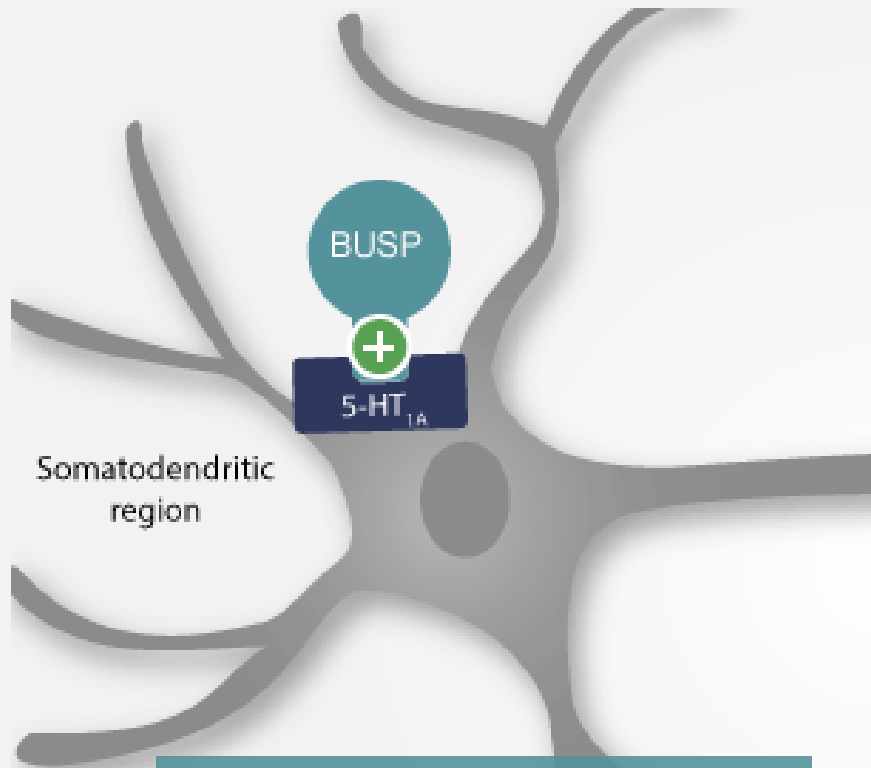
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ	ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ	ΦΑΡΜΑΚΑ
Αρτηριακή πίεση	Υπέρτασης	Αντιυπερτασικά
Θερμοκρασία		
Ευαισθησία υποδοχέων Πόνου		
Έκκριση ορμονών	Ορμονικών διαταραχών	
Τροφή / Όρεξη	Άγχους	Αγχολυτικά
Διάθεση / Συγκινησιακή συμπεριφορά	Κατάθλιψης	Αντικαταθλιπτικά

Ο μεταβολισμός της σεροτονίνης σχετίζεται με την ανάπτυξη άγχους, κατάθλιψης και βίαιης συμπεριφοράς. **Το buspirone ενδείκνυται για τη θεραπεία αγχώδους διαταραχής που συνδυάζεται με κατάθλιψη**

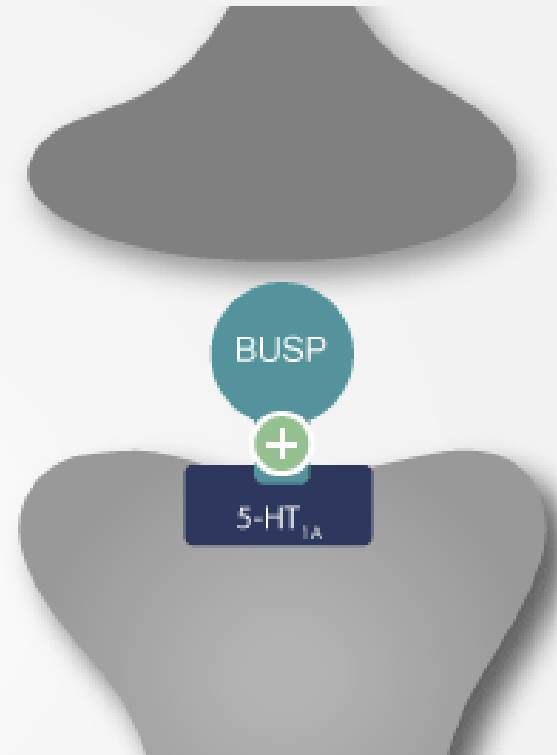


- **Προσυναπτικοί 5HT_{1A} αυτοϋποδοχείς σεροτονίνης:** εξασφαλίζουν φυσιολογικά επίπεδα άγχους – επηρεάζουν και επηρεάζονται από άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών
- **Μετασυναπτικοί αυτο- και ετερο- υποδοχείς σεροτονίνης** εντοπίζονται κυρίως σε εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με μνήμη / φόβο (αμυγδαλές).

Φυσιολογικά υπάρχει ισορροπία μεταξύ προσυναπτικής (ανταγωνιστικής) και μετασυναπτικής (αγωνιστικής) δράσης



Buspirone is a full agonist at presynaptic 5HT1A receptors



Buspirone is a partial agonist at postsynaptic 5HT1A receptors

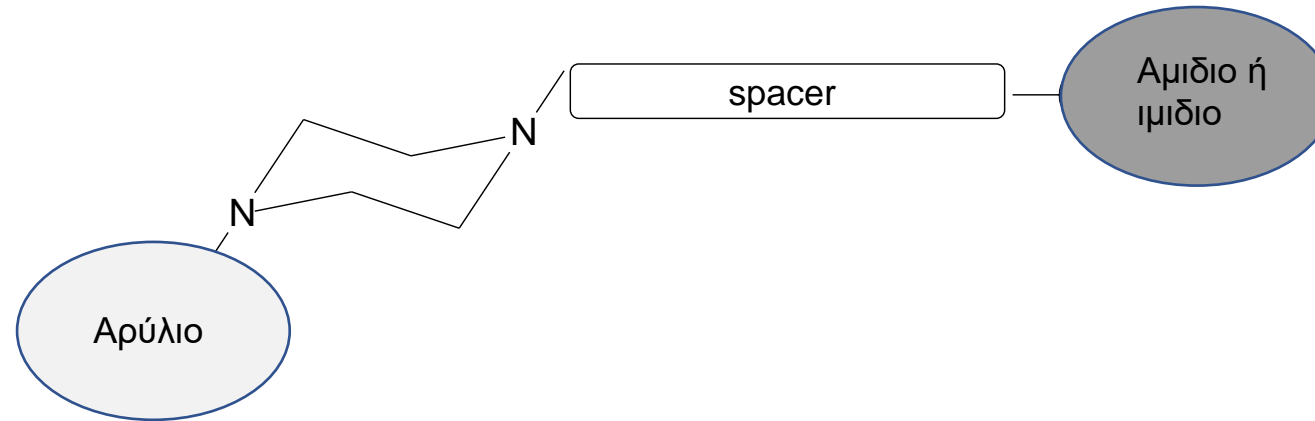
Ως αγωνιστής των προσυναπτικών 5HT1A υποδοχέων αναστέλλει την απελευθέρωση σεροτονίνης, ενώ δρα και ως μερικός αγωνιστής στους μετασυναπτικούς υποδοχείς, με τελικό αποτέλεσμα: **ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ**

Ανταγωνιστής D2,α1, α2

- Κυρίως χορηγείται στη θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής (generalized anxiety disorder (GAD))
- Συνδυασμός **buspirone (+ SSRI, + SNRI, +benzodiazepine)** => GAD
- Σε συνύπαρξη κατάθλιψης: αποτελεσματική μετά από ~1 μήνα
- Στη θεραπεία απεξάρτησης ατόμων με ιστορικό εξάρτησης

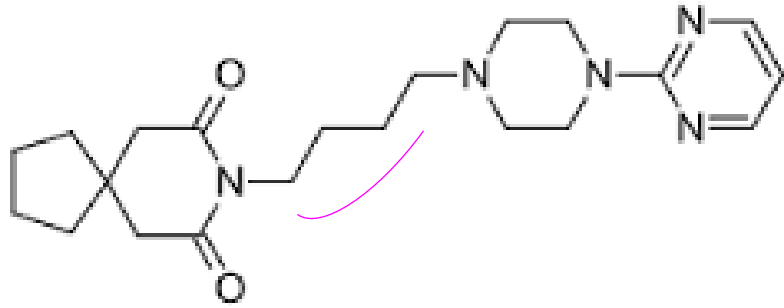
Ζάλη + γαστρεντερικές διαταραχές οι συχνότερες παρενέργειες





ΣΥΝΔΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ 5-HT1A

- Ενώ απλές αρυλοπιπεραζίνες συνδέονται χωρίς εκλεκτικότητα σε υποδοχείς σεροτονίνης, όσες φέρουν στο N4 αλειφατική αλυσίδα (μήκους 2-5 C, ιδανικά 4 C) συνδέονται εκλεκτικά στους 5-HT1A υποδοχείς.
- Το αρύλιο μπορεί να είναι φαινύλιο ή ετεροαρωματικό σύστημα
- Η πιπεραζίνη (ακέραια) είναι απαραίτητη
- Στο άλλο άκρο του μορίου υπάρχει χώρος για ογκώδη υποκαταστάτη



Buspirone

8-[4-[4-(2-πυριμιδινυλο)πιπεραζινο]βουτυλο]-8-αζασπειρο[4.5]δεκανο-7,9-διόνη

→ αρχικά αναπτύχθηκε ως αντιψυχωσικό φάρμακο (ήπιος D2 ανταγωνιστής)

