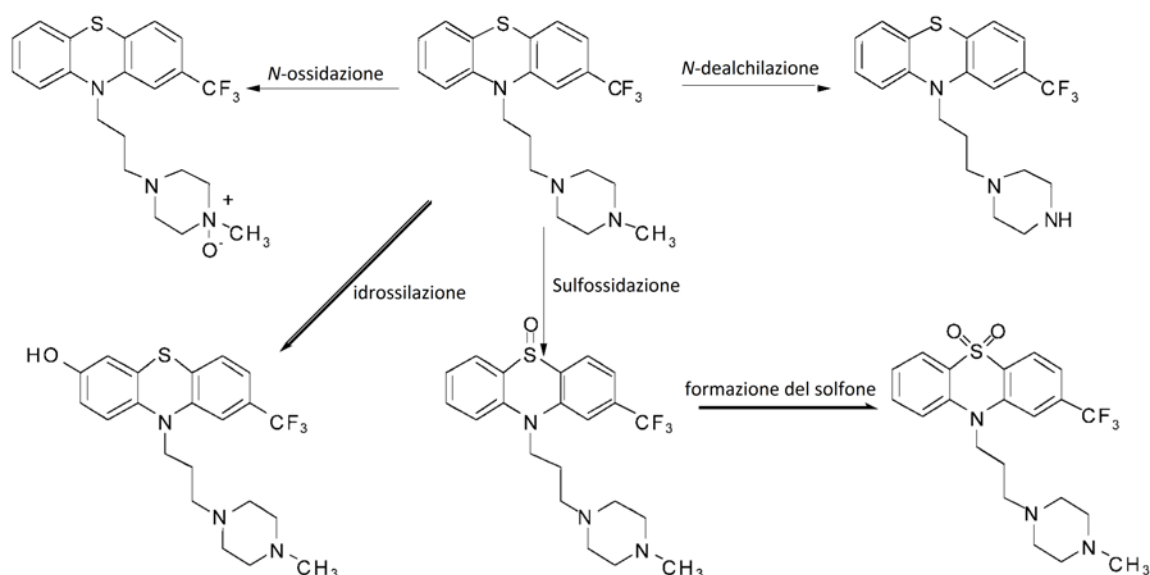


Capitolo 13

1. Per l'attività antipsicotica è necessario un gruppo elettronegativo (es. Cl, CF₃ o SCH₃) in posizione 2 dell'anello fenotiazinico. Sono necessari anche un ponte a 3 atomi di carbonio che separa l'N-10 dell'anello fenotiazinico e una catena laterale aminica. L'azoto della catena laterale basica può essere un'amina terziaria (dimetilamino) o parte di un anello eterociclico (piperidina o piperaziona). Se la catena viene accorciata di due atomi di carbonio, si ha la perdita dell'attività antipsicotica e la probabile comparsa di un'attività antistaminica.
2. Nella rotigotina e nel ropinirolo, l'anello aromatico e l'amina della catena laterale basica sono separati da 2 atomi di C. Questo corrisponde a una separazione 2-C tra l'anello fenilico e l'aminogruppo della catena laterale della dopamina. Un nucleo catecolico non è richiesto per l'attivazione dei recettori D₃. Il gruppo 5-idrossi nel nucleo tetralinico della rotigotina corrisponde al gruppo *m*-OH della dopamina. Nel ropinirolo, il motivo lattamico che è parte del 2-indolone è considerato bioisosterico con il *m*-OH della dopamina. La catena laterale con amina terziaria (sia nella rotigotina sia nel ropinirolo) aumenta l'attività su D₃ e inibisce la deaminazione ossidativa da parte delle MAO.

3.



4. La co-somministrazione dell'inibitore AADC carbidopa con la levodopa è necessaria per prevenire la decarbossilazione della levodopa in dopamina. Questo consente di ridurre la dose di levodopa, riducendo così gli effetti collaterali. L'aggiunta di un inibitore COMT come l'entecapone a questa combinazione previene l'inattivazione della levodopa a 3-*O*-metildopa (3OMD). Questo metabolita può bloccare la captazione della levodopa da parte del cervello.
5. La clozapina e l'olanzapina agiscono come antagonisti dei recettori D₂ e 5-HT_{2A}. Neuron inibitori 5-HT terminano sui neuroni DA presinaptici nello striato. L'antagonismo dei recettori presinaptici 5-HT_{2A} porta un aumento del rilascio di DA. Questo aumento è tale da attenuare il blocco D₂ causato dagli antipsicotici. La riduzione degli EPS causata dagli antipsicotici atipici sembra essere dovuta al blocco dei recettori 5-HT_{2A}. L'anello fenilico nella clozapina e il gruppo 2-metiliofene nell'olanzapina sono considerati bioisosteri.