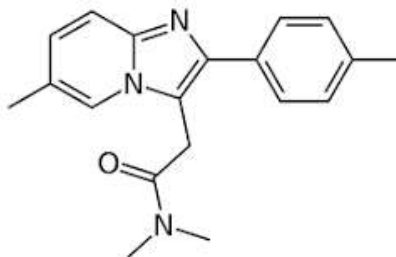


SOLUCIONS DE LA MOLÈCULA Nº 4

ZOLPIDEM



C₁₉H₂₁N₃O (CAS nº 82626-48-0)

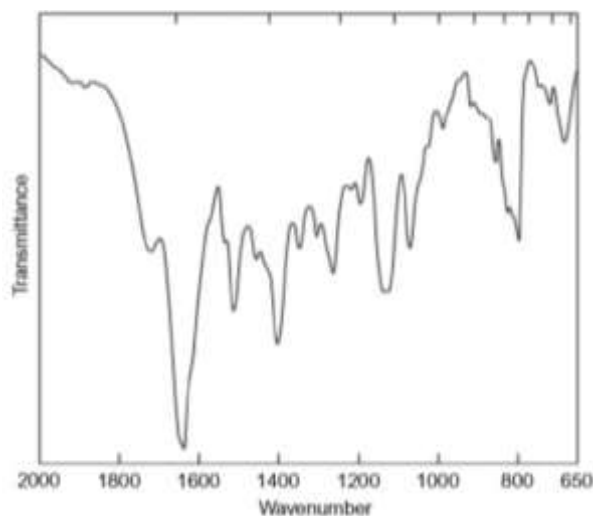
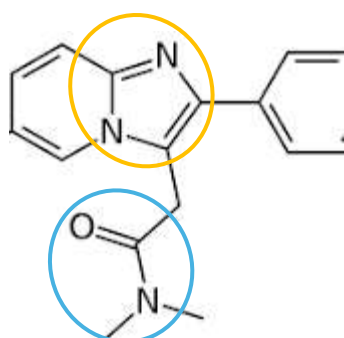
1. És una molècula que va ser aprovada com a medicament a principis dels anys 1990. Es prescriu en adults en forma de píndola.

Zolpidem és un fàrmac autoritzat a Espanya des del 1990. La FDA, l'agència nord-americana dels aliments i els medicaments, va aprovar-ne el seu ús l'any 1992. El compost pur pot obtenir-se en forma de sòlid, amb una temperatura de fusió de 196°C.

No és un analgèsic suau ni un medicament per a totes les edats. No se'n recomana el seu ús en menors d'edat. La majoria de les empreses el subministren en forma de píndola de 10 mg que s'administra oralment, però també es comercialitza en dosis menors (5 mg) per a població d'edat avançada o en pacients debilitats per altres causes.

2. És poc soluble en aigua, i la seva estructura presenta dos heterocicles aromàtics fusionats, sent un d'ells un imidazole. La banda més intensa en l'espectre infraroig del compost es troba a 1637 cm⁻¹. Es tracta d'un compost bàsic amb un pKa del seu àcid conjugat proper a 6.

És un compost orgànic, molt poc hidròfil. L'anell heterocíclic imidazòlic està encerclat en color ataronjat:



El senyal més intens de l'espectre IR, a 1637 cm^{-1} , és característic de la vibració de l'enllaç C=O del grup amido (encerclat en color blau). La imatge mostra l'espectre per una mostra de tartrat de zolpidem, una de les formulacions comuns del medicament.

L'àcid conjugat, amb un $pK_a \approx 6$, es troba protonat al nitrogen =N– de l'anell imidazole, ja que l'altre àtom de nitrogen té els seus electrons lliures participant en l'aromaticitat dels anells.

3. La caracterització estructural per RMN presenta els següents senyals (ppm):

^1H RMN. integració (en cloroform deuterat, 400 MHz):

7.99 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.51 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.03 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Els senyals entre 7.99 i 7.03 es corresponen amb els 7 H aromàtics del zolpidem, destacant un clar acoplament orto de $J = 7.4\text{ Hz}$ en dues senyals que integren 2H (a 7.53 i 7.25 ppm), el que informa sobre la presència d'un anell aromàtic para substituït. El singlet a 4.07 ppm correspon al grup metilè de l'amida i els 4 singlets entre 3.94 i 2.33, que integren 3H, mostren la presència de quatre grups metil a la molècula.

^{13}C RMN (en cloroform deuterat, 100 MHz):

168.3, 144.1, 143.7, 137.5, 131.8, 129.4 (x2), 128.5 (x2), 127.6, 122.3, 121.8, 116.6, 113.7, 37.6, 35.9, 30.3, 21.3, 18.5.

El senyal a 168 ppm del RMN ^{13}C indica que es tracta d'un derivat d'àcid, el que confirma la presència del grup amida evidenciada en l'espectre d'IR. Els senyals entre 144.1 i 113.7 es corresponen amb els 13C aromàtics. Els senyals a 37.6 i 35.9 es poden assignar als dos carbonis metílics de l'amida N-substituïda. El senyal a 30.3 s'assigna al carboni metilènic que connecta l'amida amb el sistema aromàtic. Els dos metils aromàtics donen els senyals més apantallats a 21.3 i 18.4 ppm.

4. Aquest principi actiu millora alguns problemes del son, escurçant el temps per a conciliar-lo i/o allargant la durada del mateix. Quan s'administra en les dosis adequades (típicament de 10 mg), causa nul·la o feble dependència.

El Zolpidem és un anàleg de les benzodiazepines (amb una estructura imidazopiridínica que el fa semblant), però no una d'aquestes, sinó un fàrmac hipnòtic de grup dels anomenats 'fàrmacs Z'. Actua com a depressor del sistema nerviós central, alentint l'activitat cerebral abans dels 30 minuts des de la seva administració.

És un agonista de l'àcid gamma-aminobutíric (GABA), convertint-lo en un compost sedatiu-hipnòtic. Es fa servir per a tractar l'insomni (dificultat per a conciliar la son o per a mantenir-se adormit). A diferència d'altres compostos que actuen sobre el sistema nerviós central, com les esmentades benzodiazepines, rarament té efectes secundaris destacables, com el síndrome d'abstinència.

Es comercialitza el principi actiu en forma de medicament amb noms molt diversos segons el país i l'empresa fabricant: Ambien, Nocte, Stilnox, Nitelnoz, Notix, Sucedal, Somno, Adormix, Dormosol, Dalparan, etc.

Concurs "Quina molècula soc?" 3ª edició (curs 2023-24)

5. Un conegut home de negocis i estafador nord-americà va cometre un intent de suïcidi prenent un dels medicaments que tenen com a principi actiu aquesta molècula.

Bernard 'Bernie' Madoff, molt famós a principis dels anys 2000, va ser acusat i condemnat per cometre una estafa piramidal a gran escala (50000 milions de dòlars), amb una pena de 150 anys de presó (cadena perpètua *de facto*). Va cometre un intent de suïcidi a finals del 2008 prenent Zolpidem.