

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Интегрисане академске студије фармације

В20 Фармацеутска хемија 2

10. Анксиолитици и хипнотици

наставник:

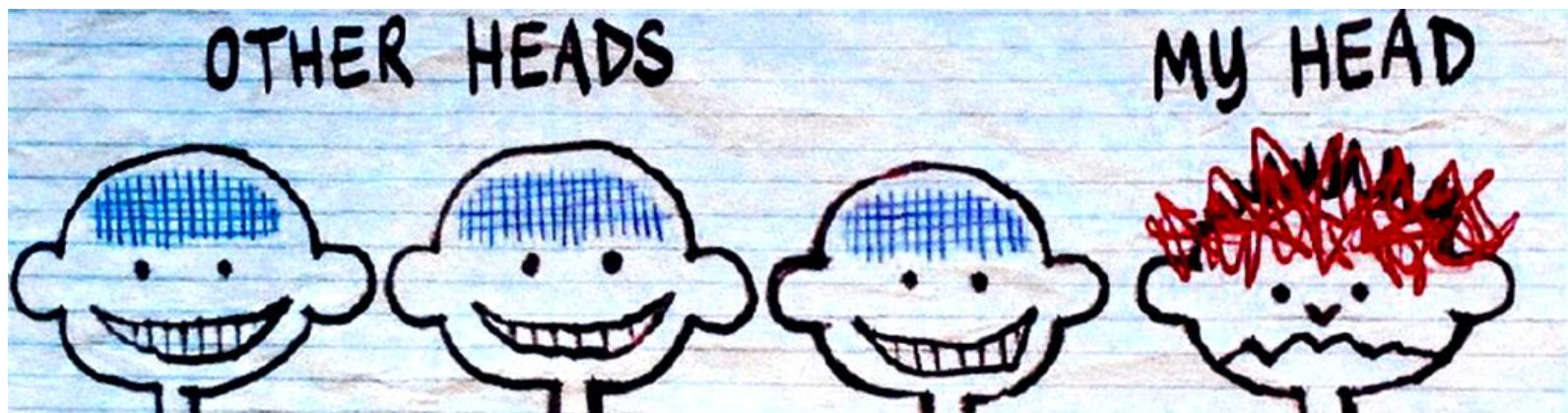
доц. др Невена С. Јеремић

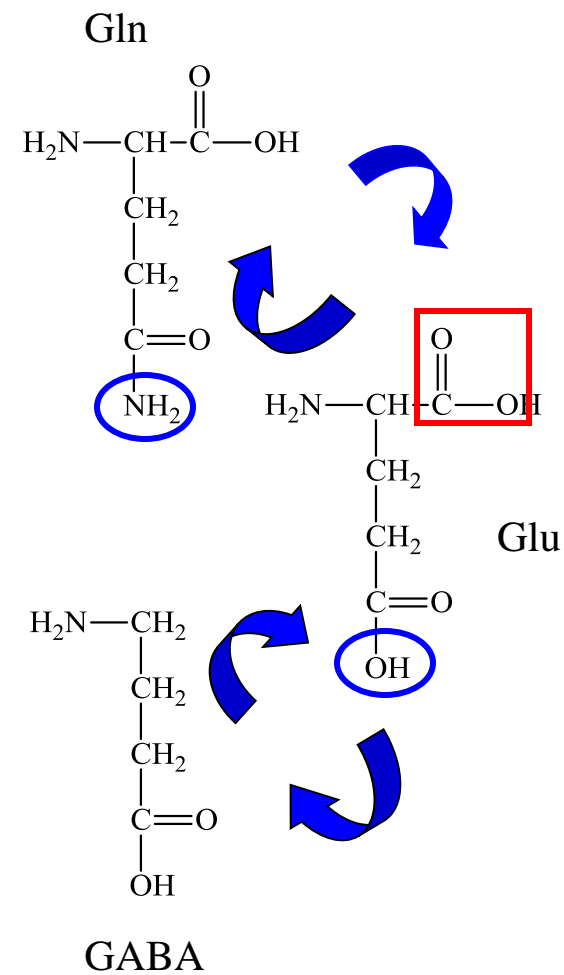
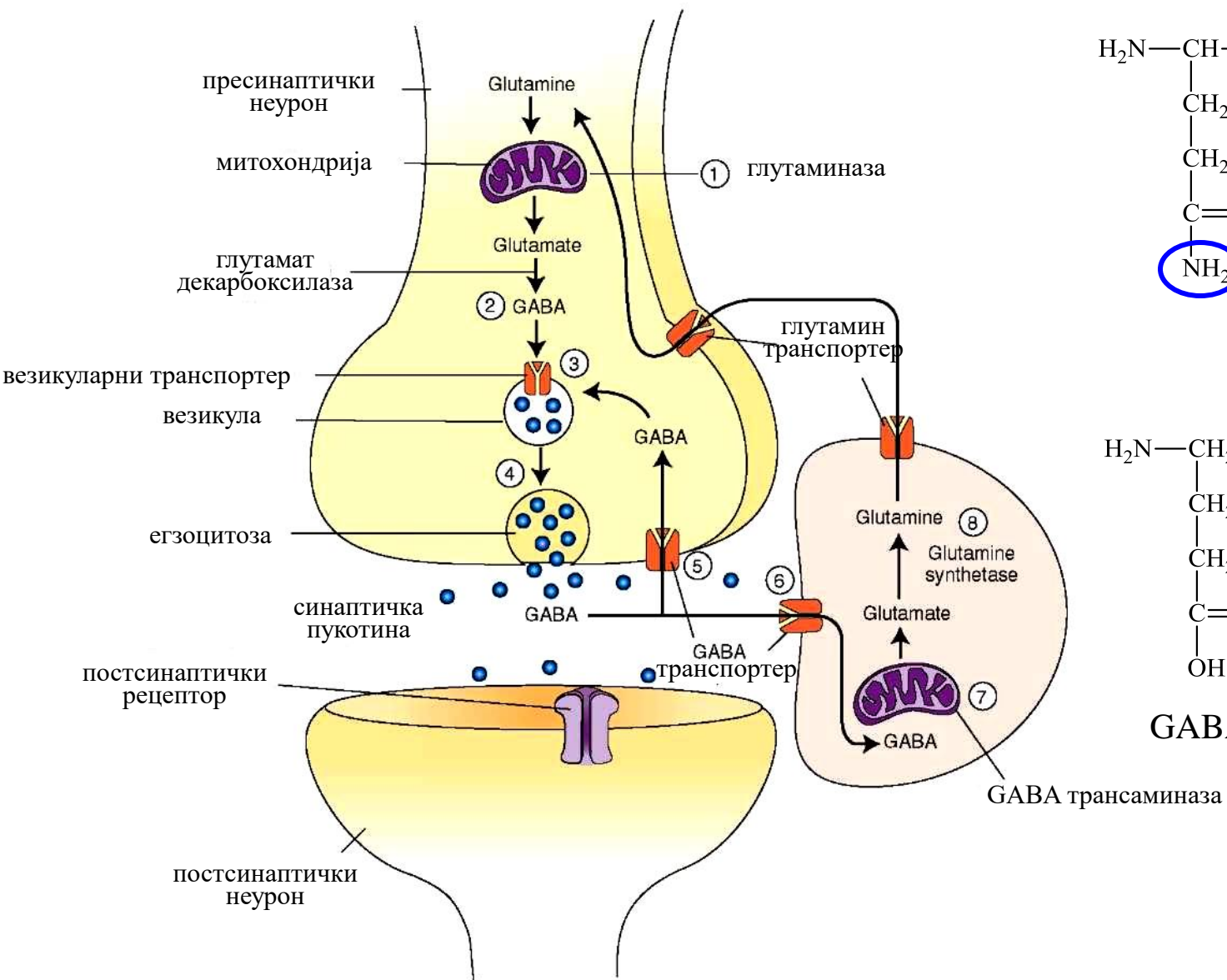
Анксиозност

- Емоционални поремећај
- Забринутост, осећај страха, узнемиреност, несаница
- Тахикардија, убрзано дисање, тремор, знојење

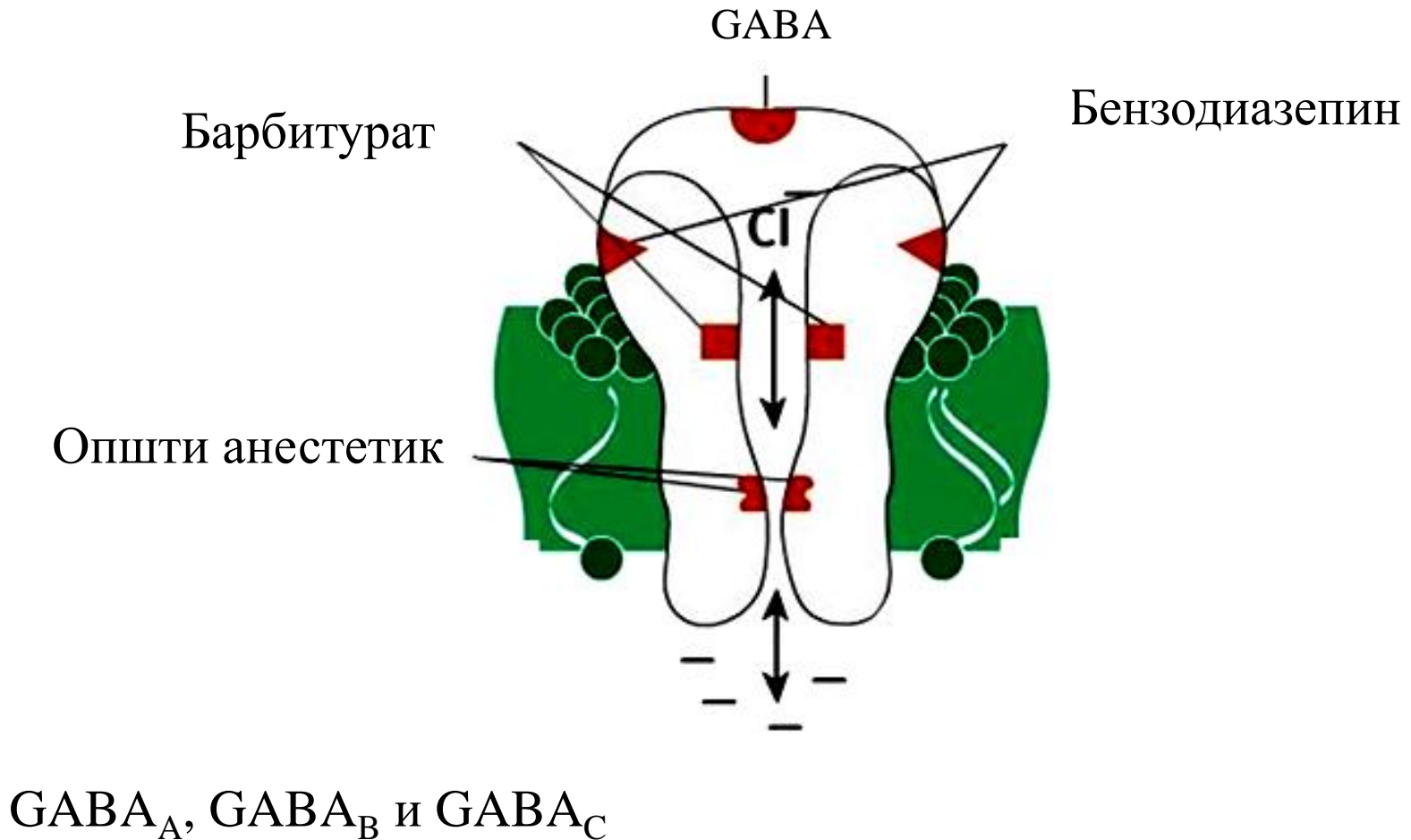
Анксиолитик ???

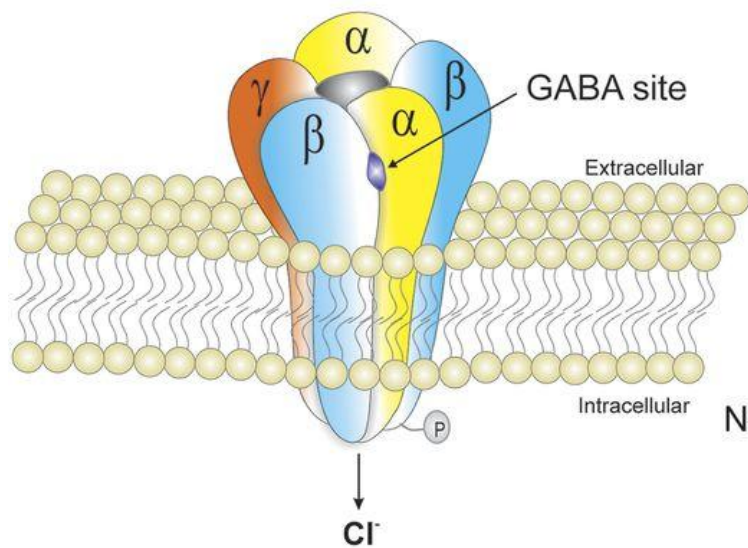
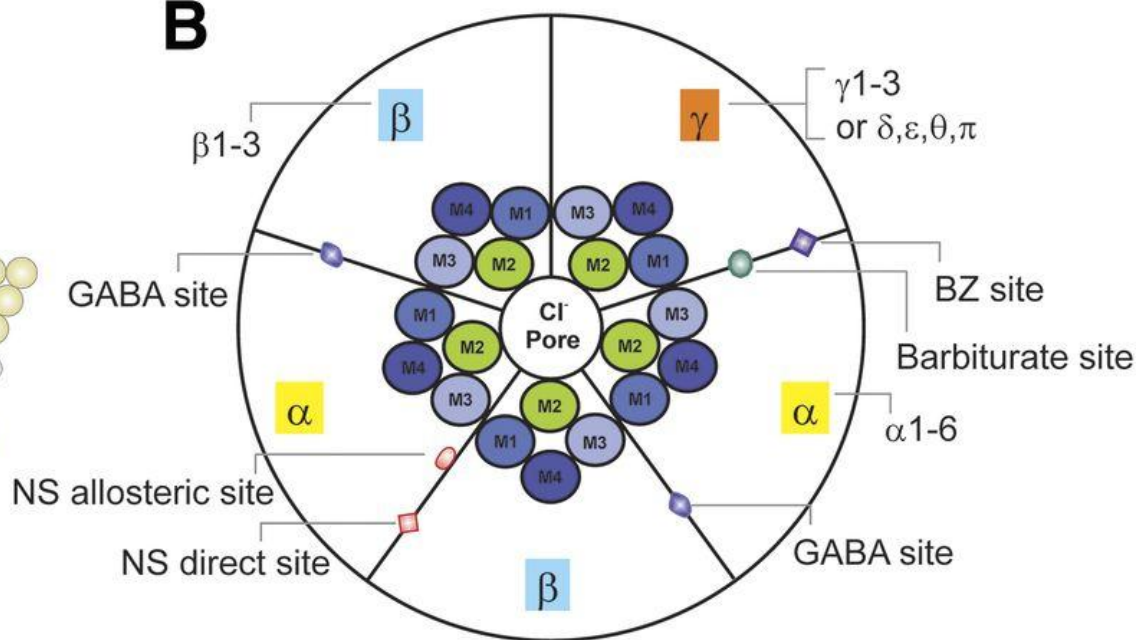
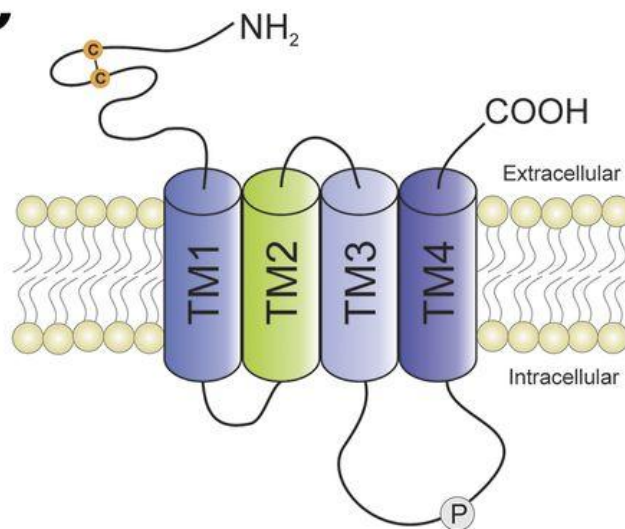
Седатив/Хипнотик ???





Места на рецептору за која се везују:



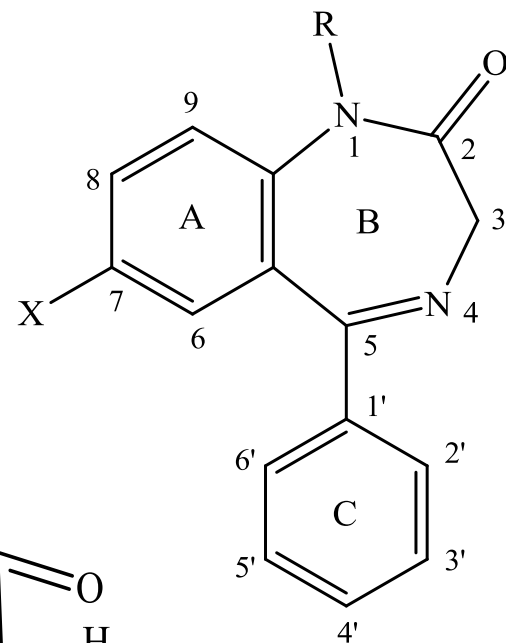
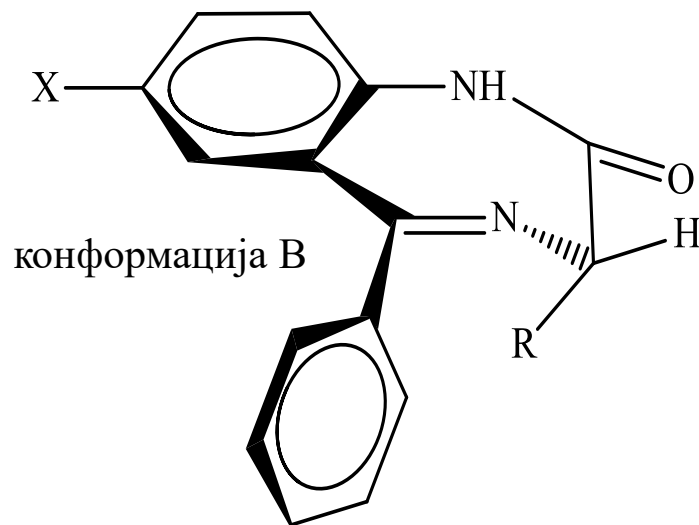
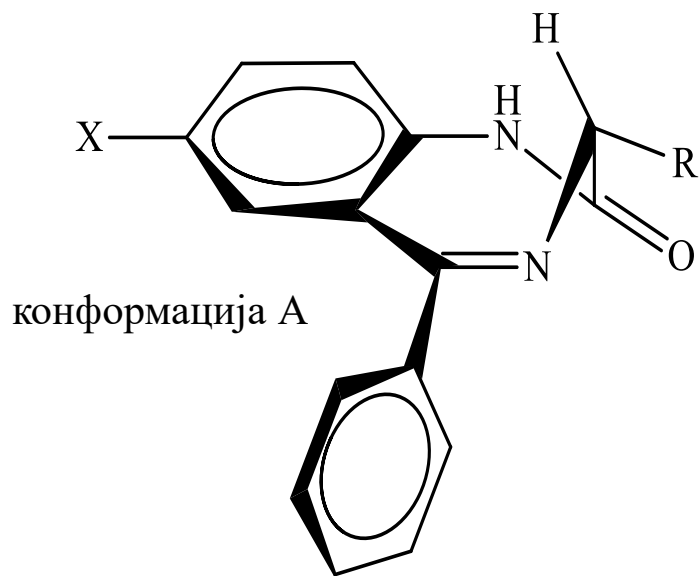
A**B****C**

NS: Neurosteroid
BZ: Benzodiazepine

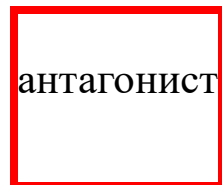
Бензодиазепини

Потпуно су потиснули примену барбитурата као хипнотика и седатива који имају малу терапијску ширину па не спадају у безбедне лекове.

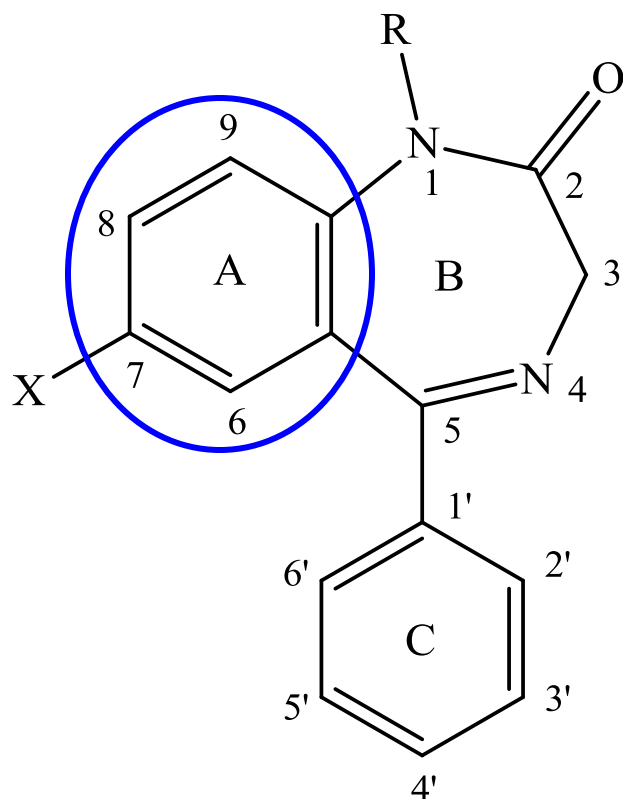
Деривати 1,3-дихидро-2*H*-бензо[*f*]1,4-дiazепина



Конформационе формуле бензодиазепина

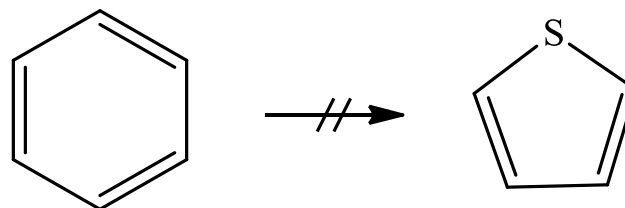


Однос између структуре и анксиолитичког дејства

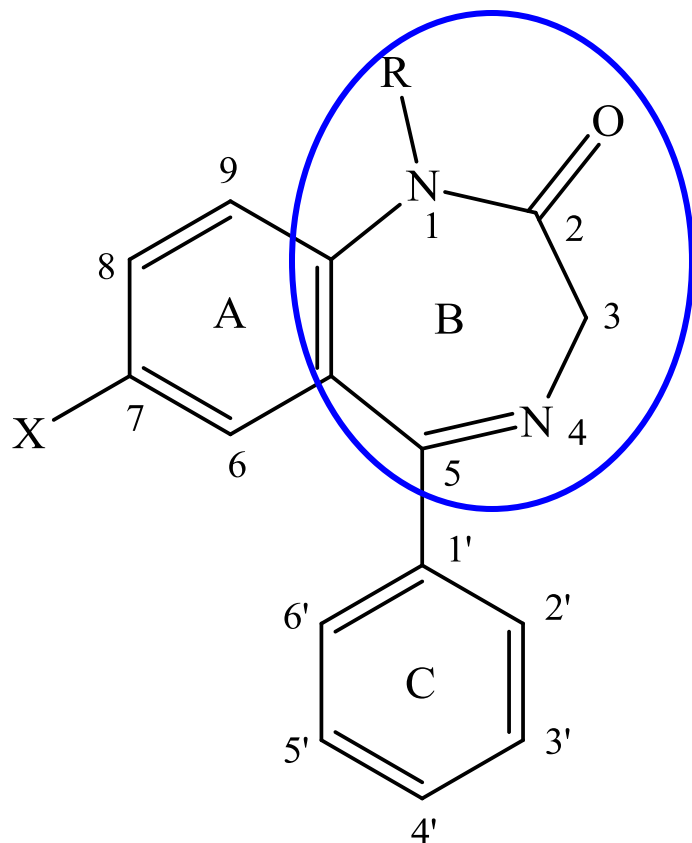


Циклус А

- Бензенов прстен А је основни структурни услов за π/π интеракције.
- Опадајући редослед утицаја супституената у положају С7 на анксиолитичку активност:



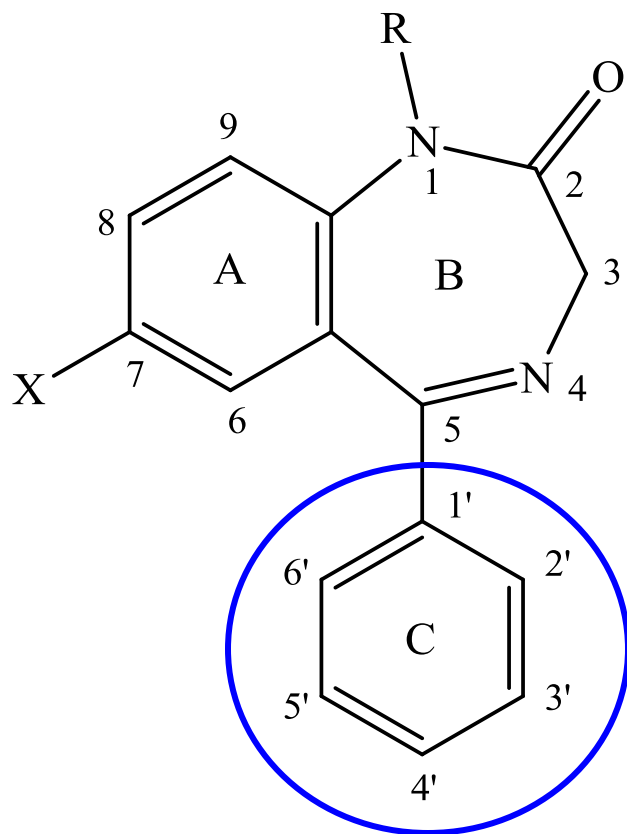
Однос између структуре и анксиолитичког дејства



Циклус В

- Алкиловање азота *N1* није неопходно али утиче на афинитет везивања за рецептор.
- Алкиловање азота *N1* волуминозним групама смањује афинитет везивања за рецептор.
- У положају *C2* неопходно је присуство акцепторске групе.
- Деривати који имају супституисан *C3* положај, нпр. хидроксилном групом задржавају активност.

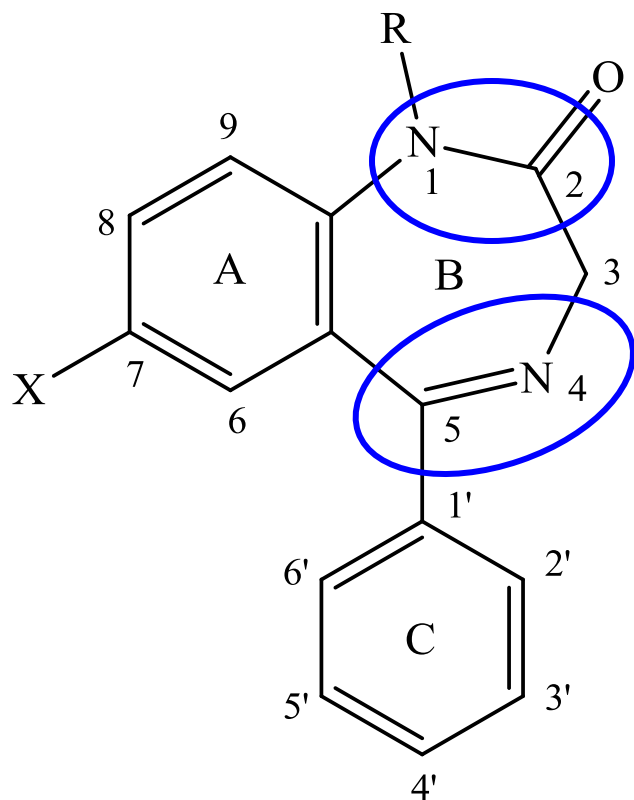
Однос између структуре и анксиолитичког дејства



Циклус С

- Прстен С није неопходан за везивање лиганда за рецептор у *in vitro* условима, али хидрофобним и стерним интеракцијама учествује у везивању у *in vivo* условима.
- Било која супституција овог прстена осим халогена у *o*-положају, доводи до губитка активности.

Однос између структуре и анксиолитичког дејства



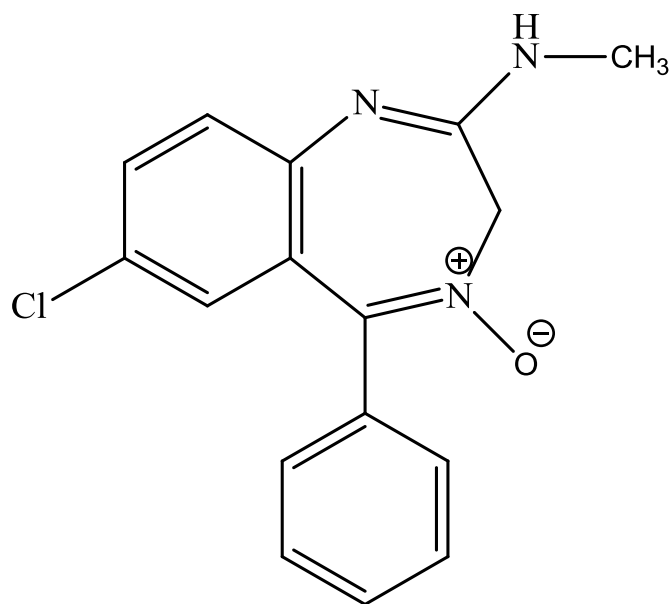
Увођење додатних хетероциклуса

- Кондензација везе $N1-C2$ прстена В са додатним прстеном који је богат π -електронима као што је **триазол** или **имидазол** доводи до потенцирања везивања за бензодиазепински рецептор.
- Кондензацијом везе $N4-C5$ са хидрираним дериватима **оксазола** или **1,3-оксазина** добијају се веома ефикасни анксиолитици са дугим дејством.

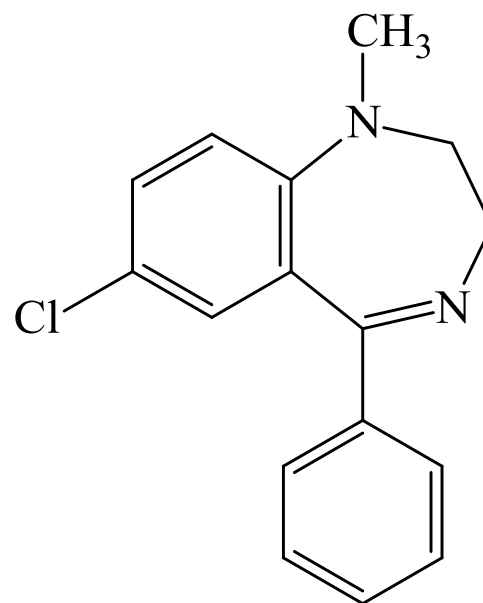
Бензодиазепини без карбонилне групе у С2

Хлордiazепоксид је први бензодиазепин који је уведен као анксиолитик. Користи се као хидрохлорид.

Медазепам има базне особине, користи се као хидрохлорид.



хлордiazепоксид

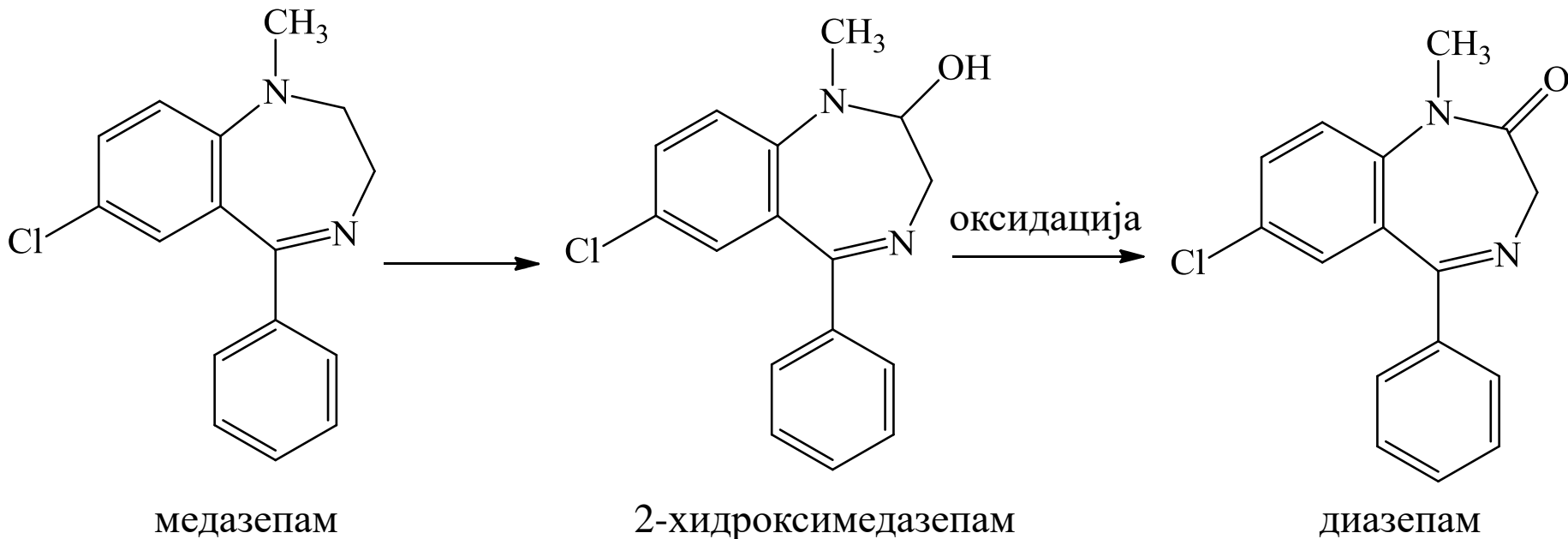


медазепам

(анксиозни поремећај, синдром обуставе алкохола)

Бензодиазепини без карбонилне групе у С2

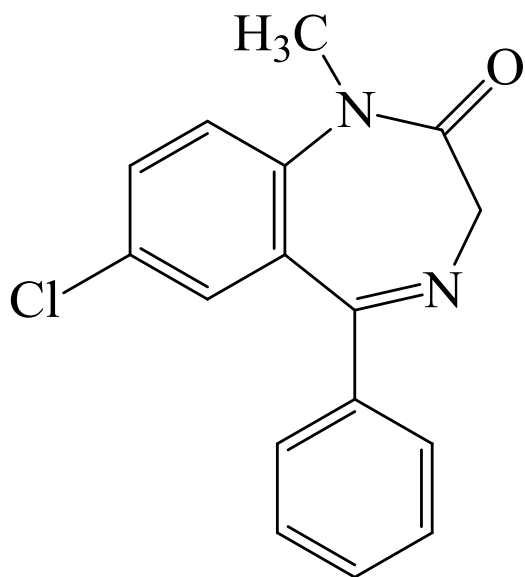
Примарни метаболити медазепама су активни липофилни метаболити који условљавају дуготрајну анксиолитичку активност.



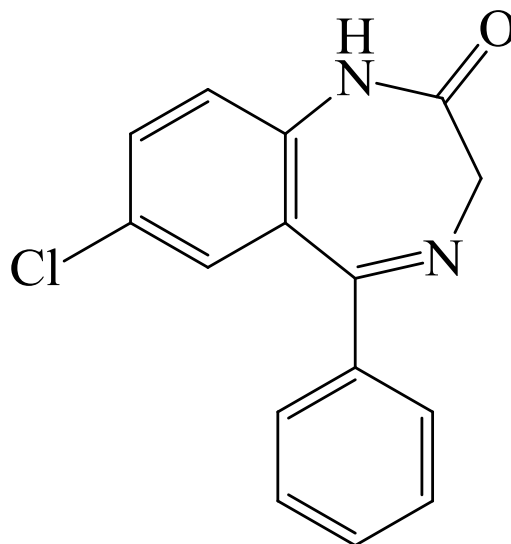
Биотрансформација медазепама

Бензодиазепини са карбонилном групом у С2

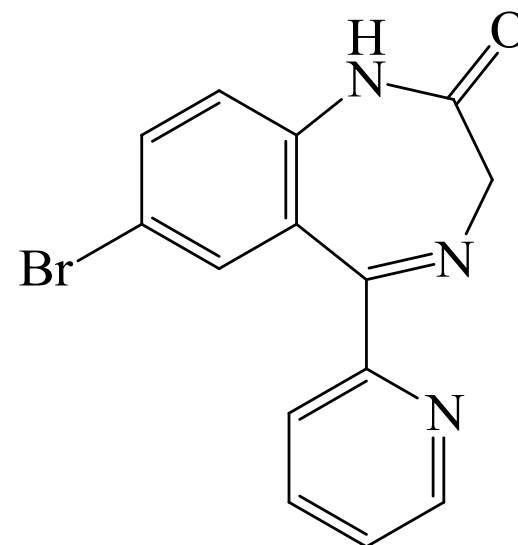
- Највећи број класичних анксиолитика су деривати делимично хидрираног бензо-1,4-дiazепина са карбонилном групом у С2.
- Диазепам је најчешће коришћен бензодиазепин за лечење анксиозности.



дiazепам



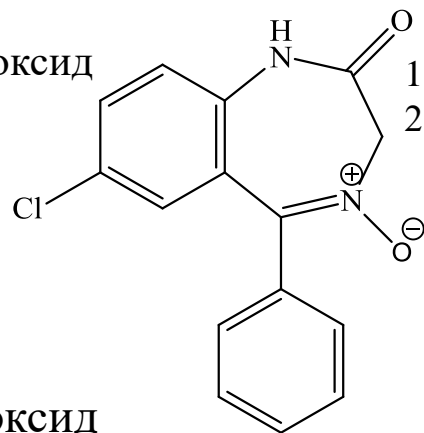
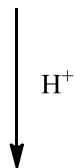
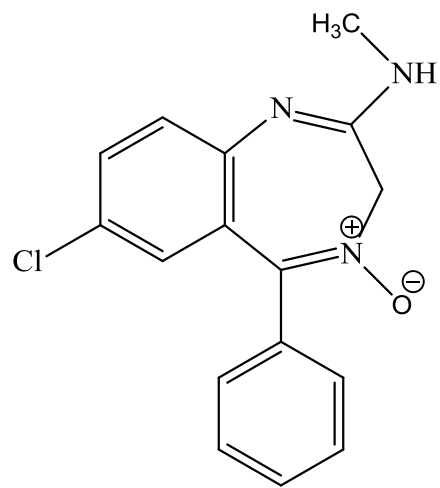
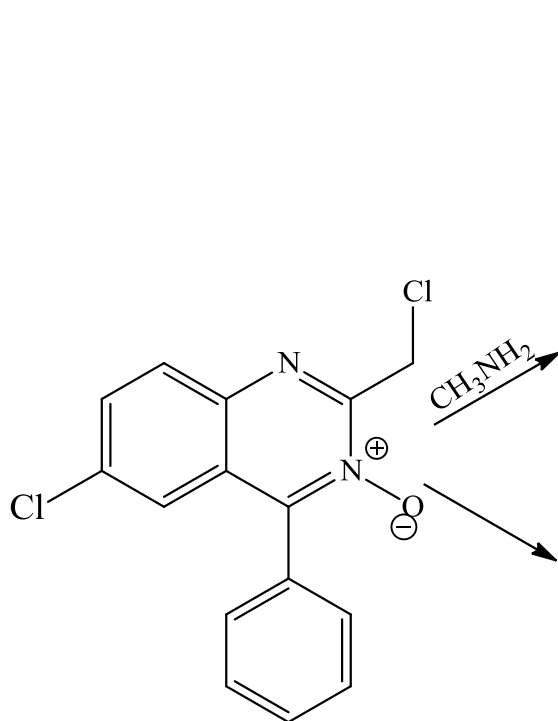
нордiazепам



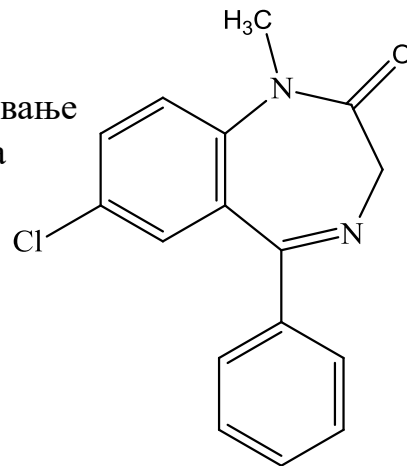
бромазепам

дугоделујући бензодиазепини за лечење анксиозног поремећаја

Синтеза Diazepam



1. *N*-метиловање
2. редукција



Деривати диазепама

Диазепам индикације:

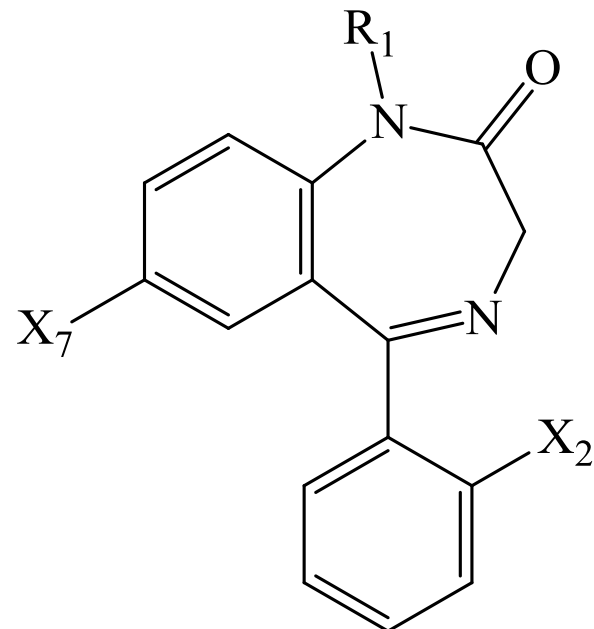
- *статус епилептикус*
- мишићни спазам
- анксиозни поремећај
- синдром обуставе алкохола


Празепам индикације:

- анксиозни поремећај

Флуразепам индикације:

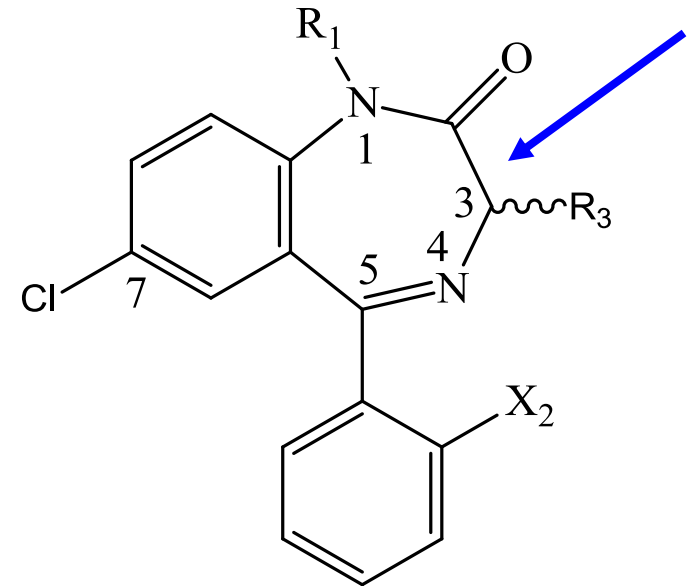
- несаница



Назив	R ₁	X ₇	X ₂
дiazепам	-CH ₃	-Cl	-H
празепам	—CH ₂ — 	-Cl	-H
флуразепам	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-Cl	-F

Деривати оксазепама

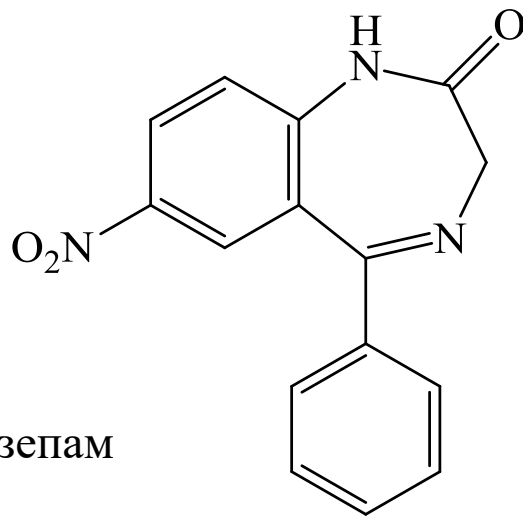
- Хидрофилнији су
- Краће биолошко полувреме елиминације
- Хемијски нестабилнији
- **Темазепам** индикације: несаница
- **Оксазепам** индикације: анксиозни поремећај
- **Лоразепам** индикације: *статус епилептикус*, профилакса фебрилних конвулзија, анксиозни поремећај



Назив	R_1	R_3	X_2
темазепам	$-\text{CH}_3$	$-\text{OH}$	$-\text{H}$
оксазепам	$-\text{H}$	$-\text{OH}$	$-\text{H}$
лоразепам	$-\text{H}$	$-\text{OH}$	$-\text{Cl}$

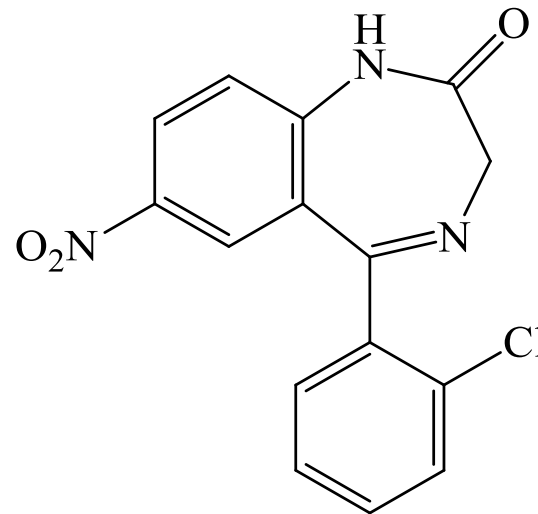
7-нитродеривати бензодиазепина

Имају селективнију фармаколошку активност са средњом дужином биолошког полувремена елиминације.



нитразепам

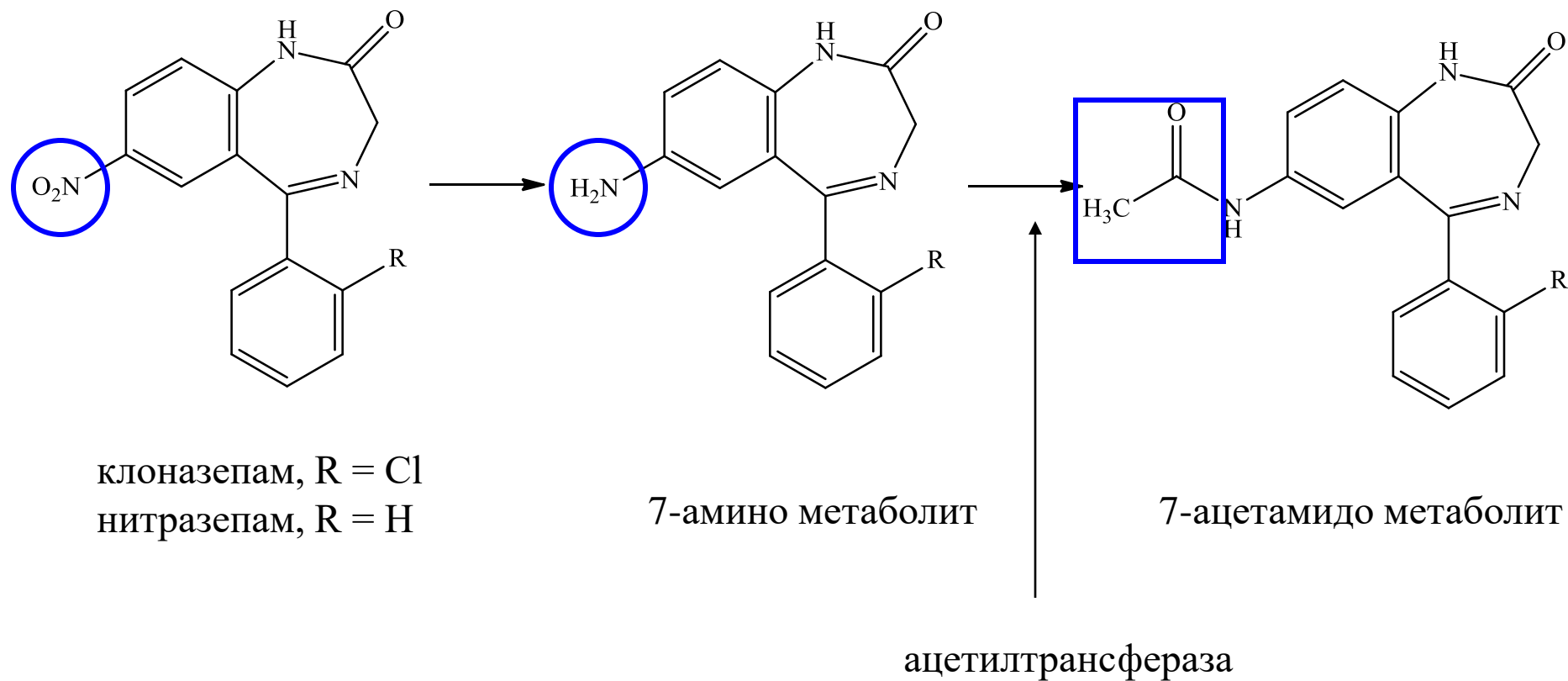
антиконвулзив и хипнотик



клоназепам

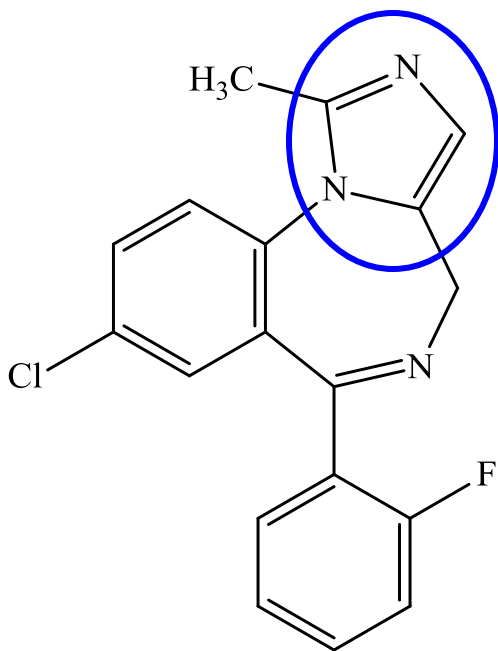
антиконвулзив, у лечењу апсанса

7-нитродеривати бензодиазепина

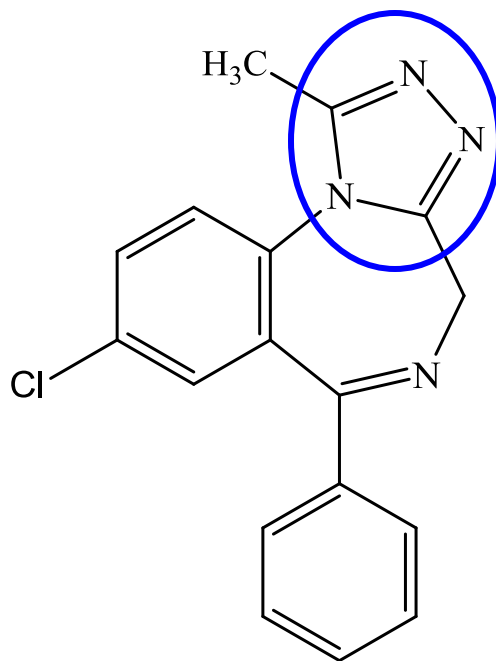


Трициклични бензодиазепини

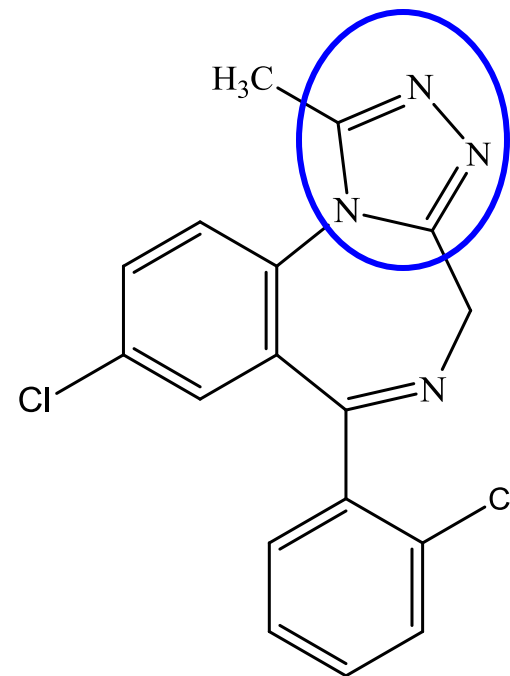
Новији бензодиазепини са кондензованим хетероциклусима.



мидазолам



алпразолам



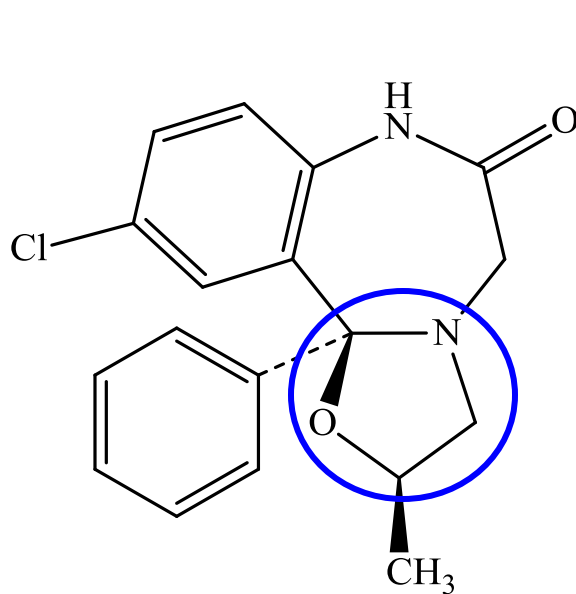
триазолам

Мидазолам – несаница, изазивање анестезије.

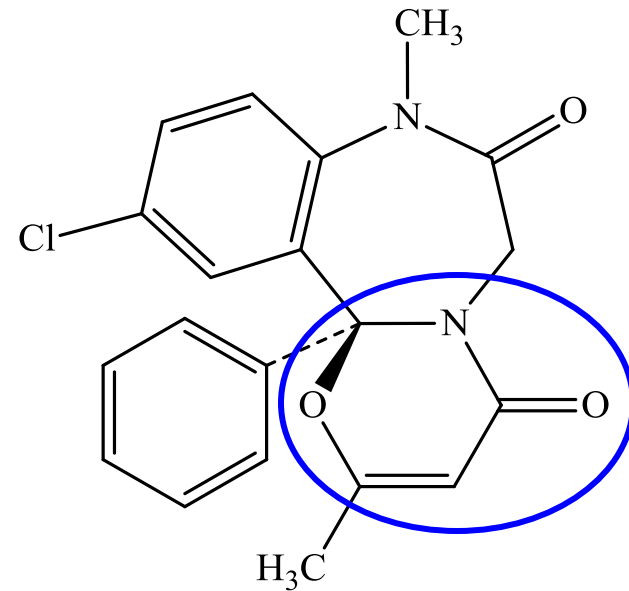
Алпразолам – панични поремећаји, фобије, посттрауматски стресни синдром, опсесивно-компулзивни поремећај.

Триазолам – несаница.

Трициклични бензодиазепини



оксазолам

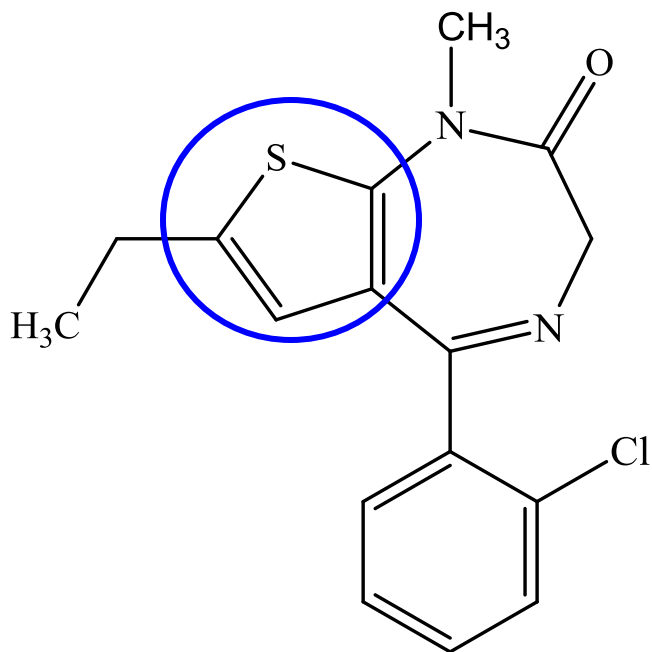


кетазолам

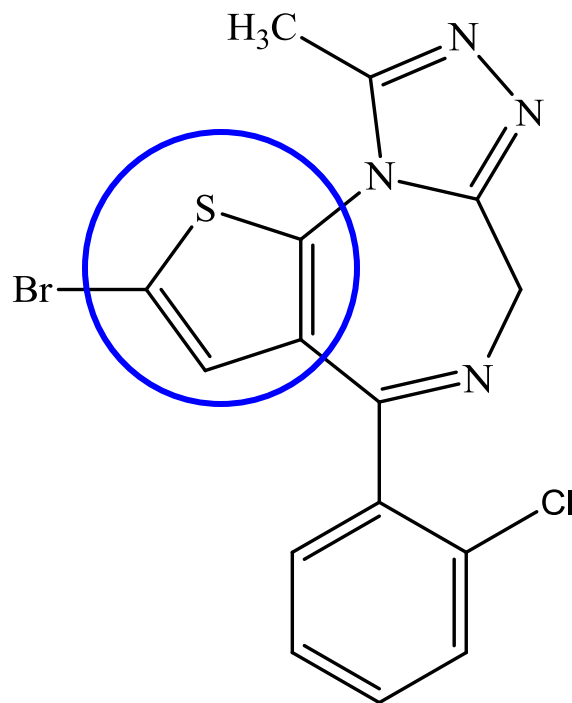
Новији бензодиазепини са кондензованим хетероциклусима који не садрже двогубу везу у положају *N4-C5*.

Тиенобензодиазепини

- Садрже 2-супституисани тиофен уместо бензеновог прстена.

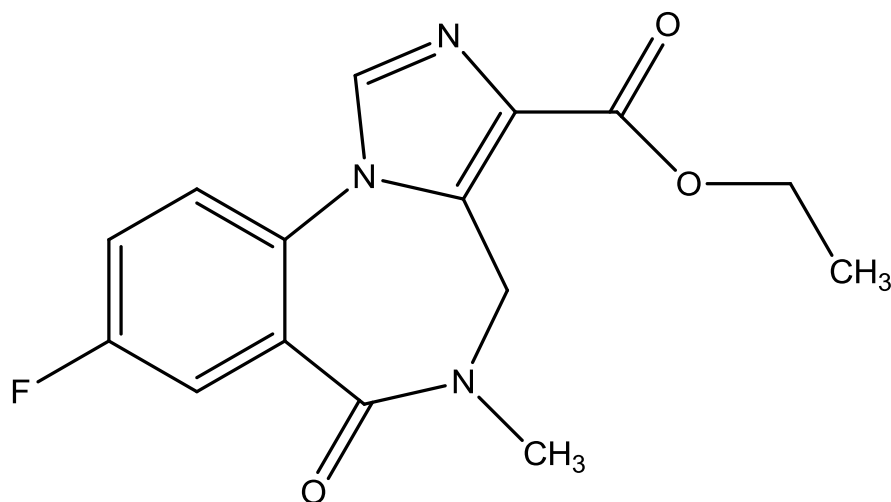


КЛОТИАЗЕПАМ



БРОТИЗОЛАМ

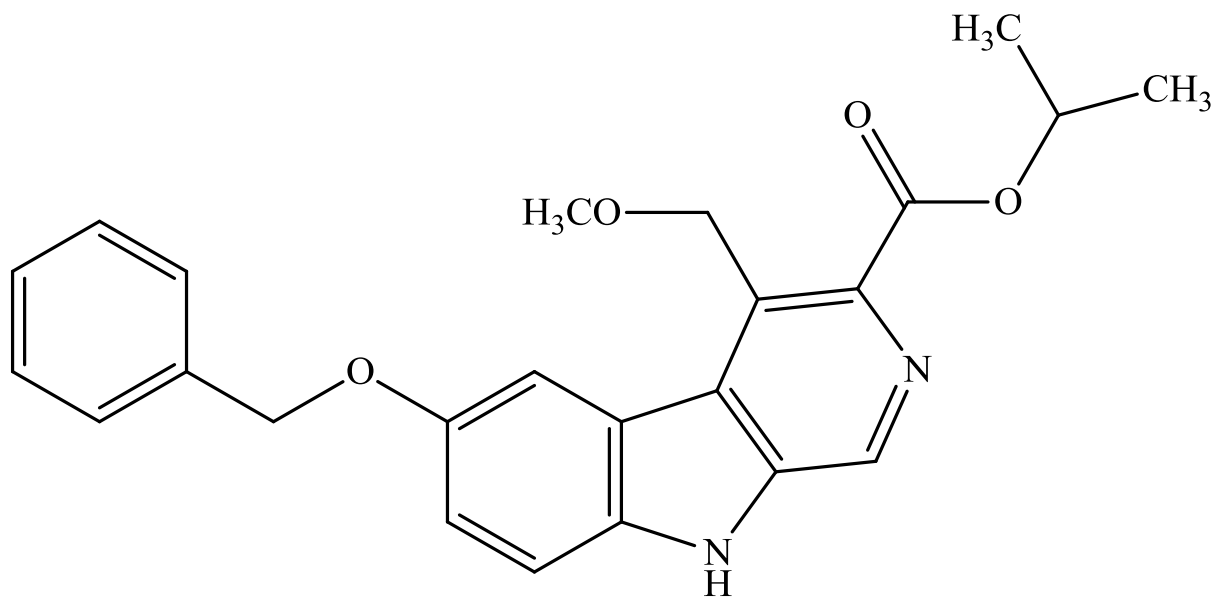
Компетитивни антагониста бензодиазепина



флумазенил

Антагониста бензодиазепина који има терапијски значај у анестезиологији и у случајевима предозирања бензодиазепина.

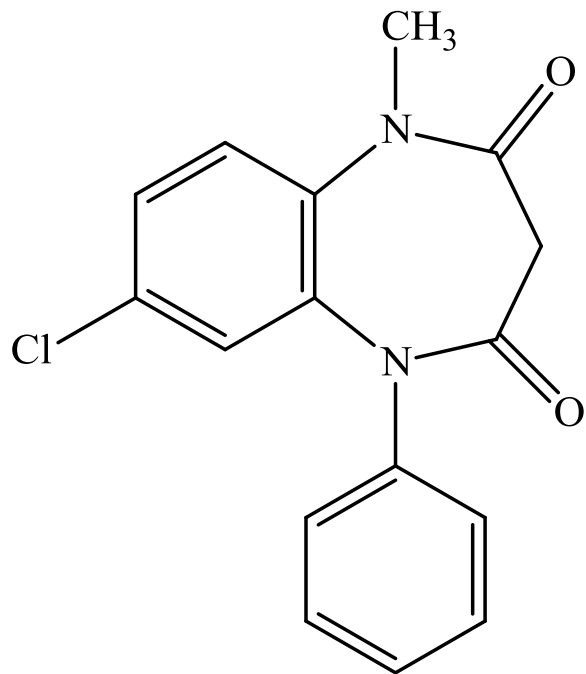
Парцијални агониста бензодиазепинских рецептора



абекарнил

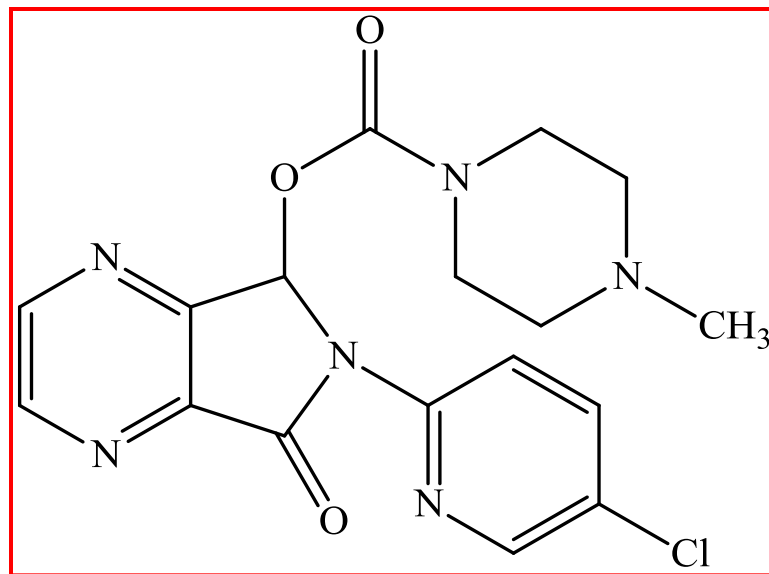
Као парцијални агониста има антиконвулзивно и анксиолитичко дејство.
Користи се у терапији алкохолизма.

Анксиолитици различите структуре



клобазам

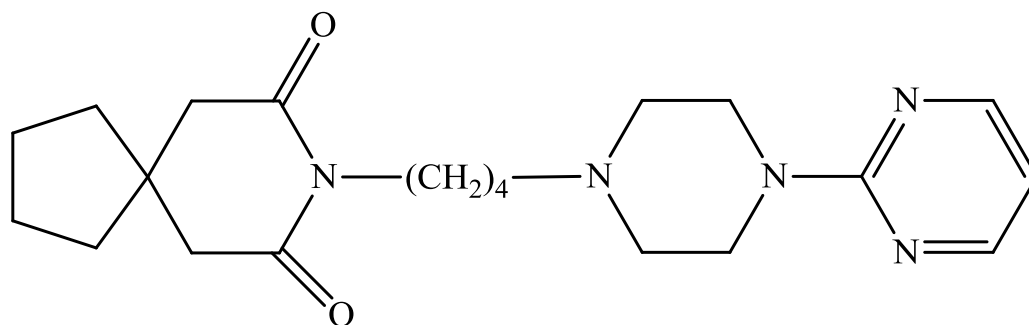
(анксиолитик и антиепилептик)



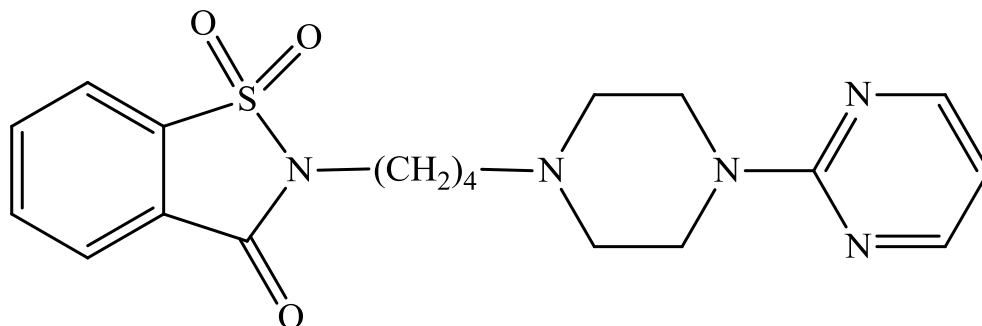
зопиклон

Први небензодиазепински седатив и хипнотик.

Анксиолитици различите структуре



буспирон



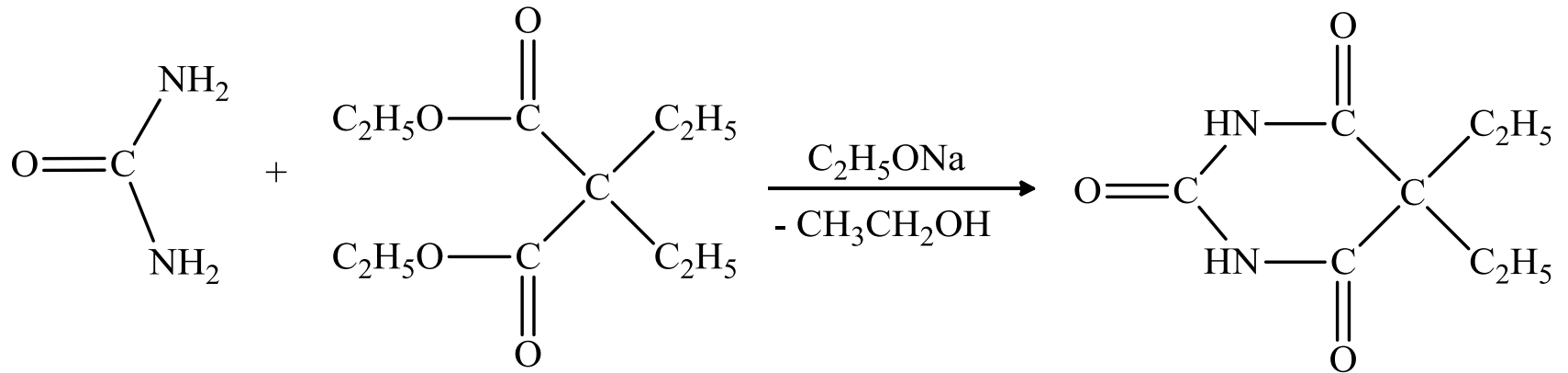
ипсапирон

Атипични небензодиазепински анксиолитици који се везују као агонисти за серотонинске 5HT₁ рецепторе.

Хипнотици

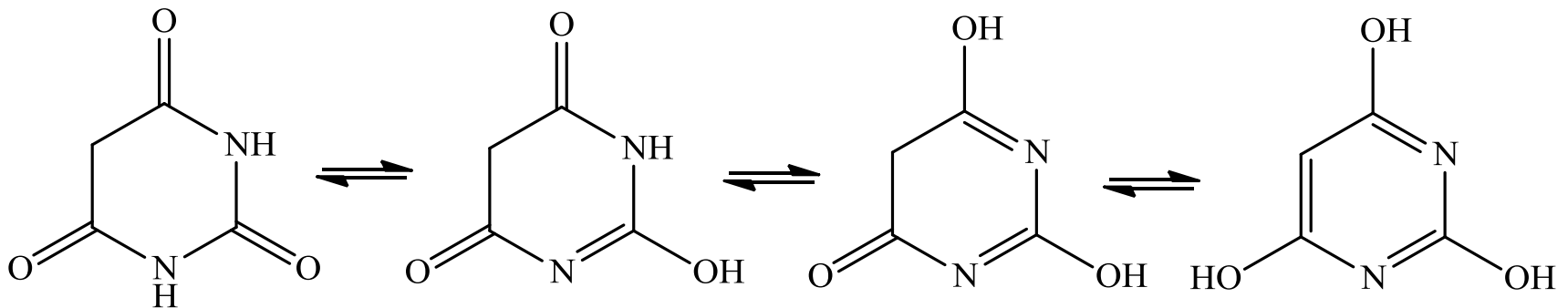
- Правилним дозирањем доводе до сна (који се разликује од физиолошког).
- Користе се код поремећеног сна и несанице.
- Отклањају симптом а не лече узрок!!!

Барбитурати



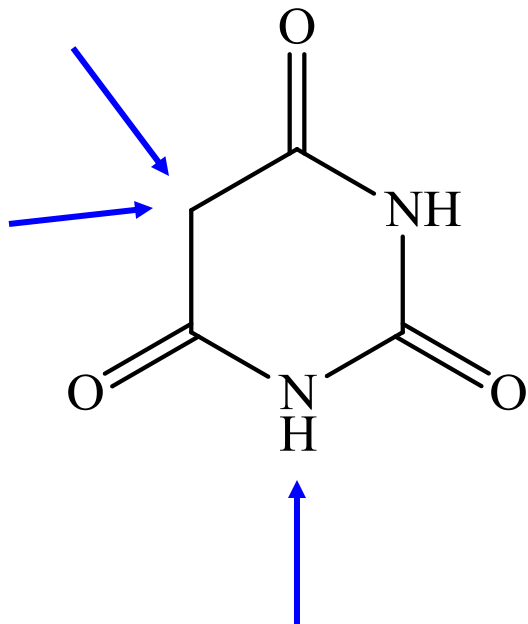
Барбитон

Барбитурна киселина



Барбитурати

Однос хемијске структуре и биолошке активности барбитурата



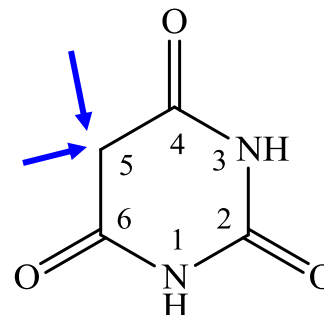
- Оптималан број С атома
- Присуство незасићених веза
- Рачвање
- Циклични радикали
- Увођење халогена
- Ароматичан радикал (фенобарбитон)
- Увођење поларних група

- Замена кисеоника сумпором

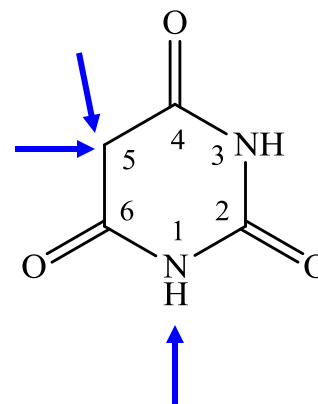
- Увођење алкил радикала на N

Подела барбитурата (према месту супституције)

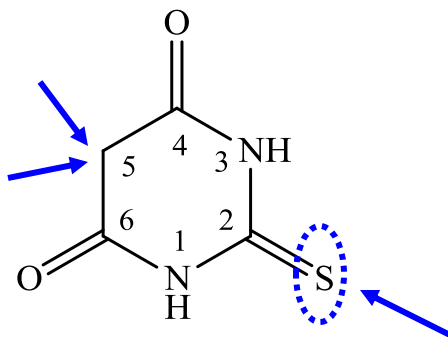
- Дисупституисани барбитурати



- Трисупституисани барбитурати



- Тиобарбитурати



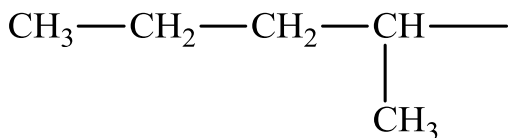
Подела барбитурата

(према дужини дејства)

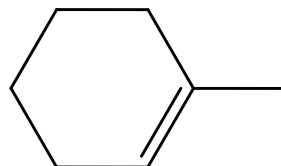
- Барбитурати са дугим дејством
почетак дејства: један сат после узимања
дужина дејства: 6 и више часова
 - Барбитурати са средње дугим дејством
почетак дејства: пола сата после узимања
дужина дејства: 3-6 часова
 - Барбитурати са краткотрајним дејством
почетак дејства: 15 минута после узимања
дужина дејства: до 3 часа
 - Тиобарбитурати са ултракратким дејством
почетак дејства: одмах
дужина дејства: 20-25 минута
- дисупститутисани
- трисупститиусани

Барбитурати

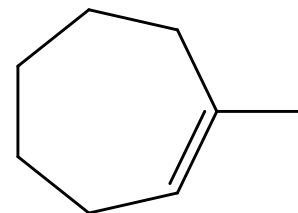
-C₅H₁₁



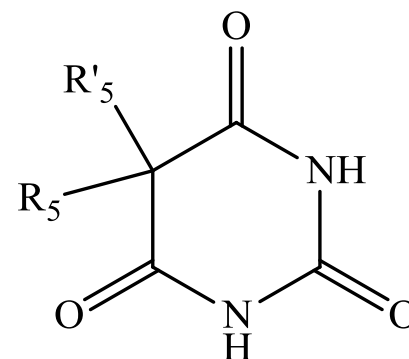
-циклохексен



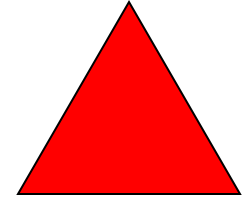
-циклохептен



	Назив	R ₅	R' ₅
Дисупституисани барбитурати са дугим дејством	Барбитон	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	Фенобарбитон	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅
	Пентобарбитон	-C ₂ H ₅	-C ₅ H ₁₁
	Алобарбитон	-алил	-алил
Дисупституисани барбитурати са средње дугим дејством	Винилбарбитон	-винил	-C ₅ H ₁₁
	Циклобарбитон	-C ₂ H ₅	-циклохексен
	Хептабарбитон	-C ₂ H ₅	-циклохептен



Барбитурати



- Барбитурати мењају активност неуротрансмитера, продужавају инхибиторно дејство γ -аминобутерне киселине.
- Индукција микрозомних ензима — толеранција — интеракције лекова.
- Нежељени ефекти узимања барбитурата су прекомерна поспаност и зависност. Предозирање доводи до јаке инхибиције ЦНС-а, може довести до коме па чак и до смрти.

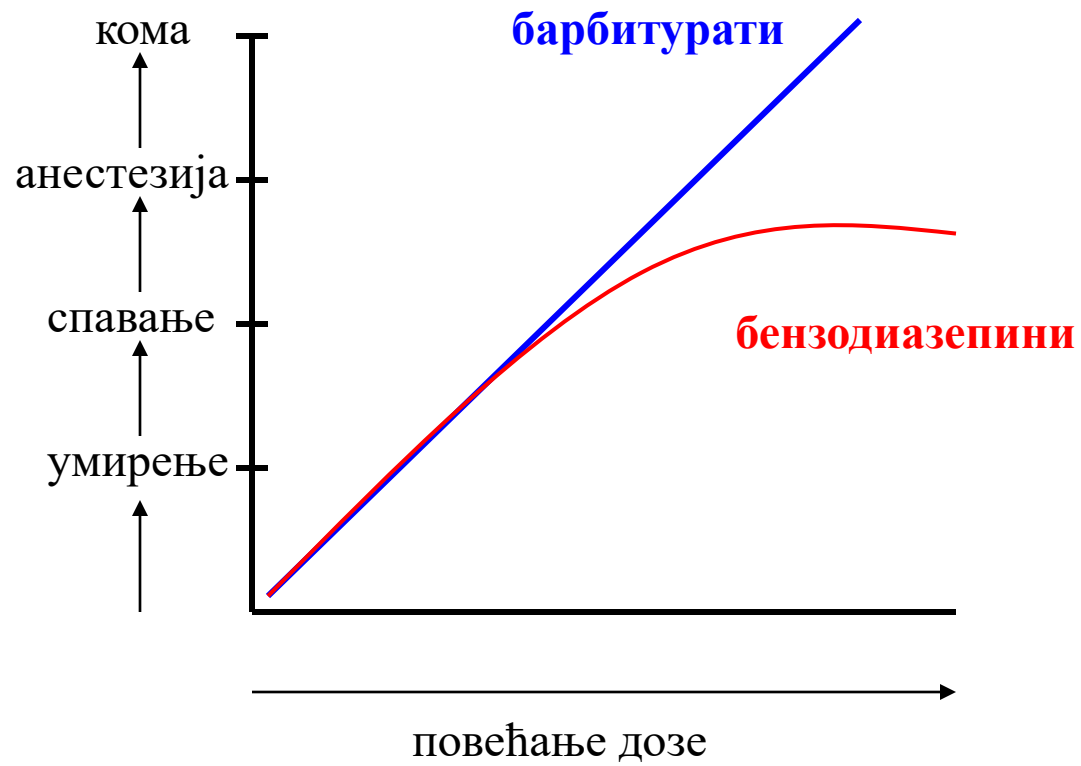
Бензодиазепини

Предности у односу на барбитурате:

1. Не индукују микрозомне ензиме у јетри
2. Доводе до сна који је најсличнији природном сну
3. Мање су токсични

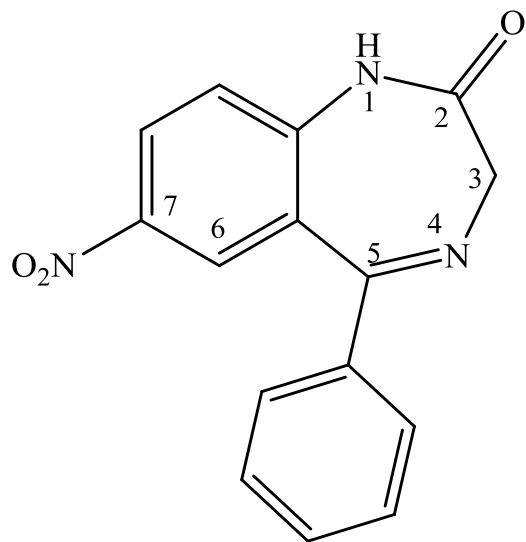
Проузрокују:

- Смирење (мале дозе)
- Сан (веће дозе)
- Релаксацију скелетних мишића (мале дозе)
- Депримирају неуромишићно преношење (веће дозе)

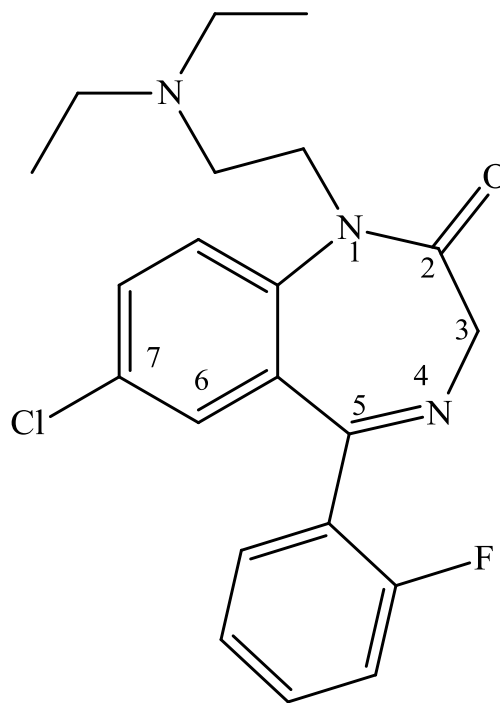


Бензодиазепини

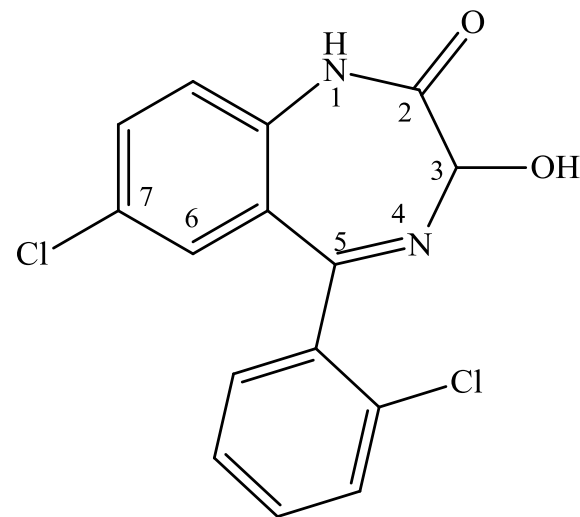
Неки од већ споменутих.....



нитразепам

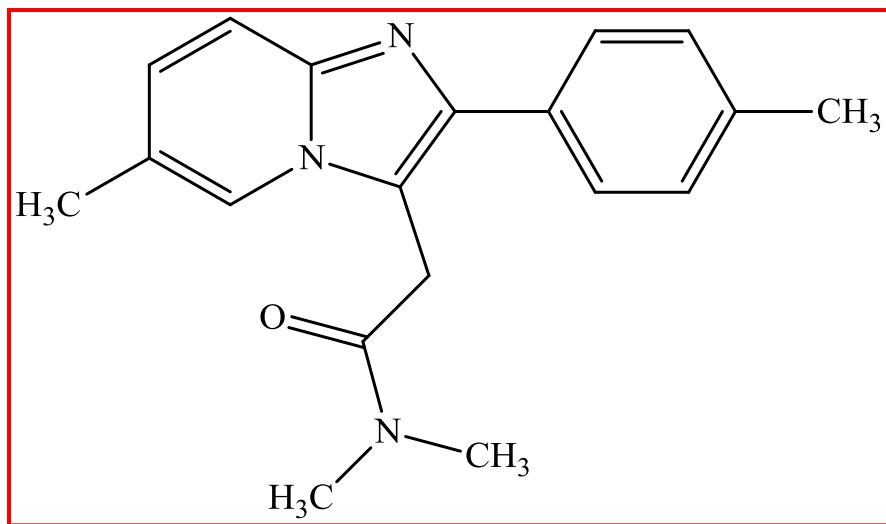


флуразепам

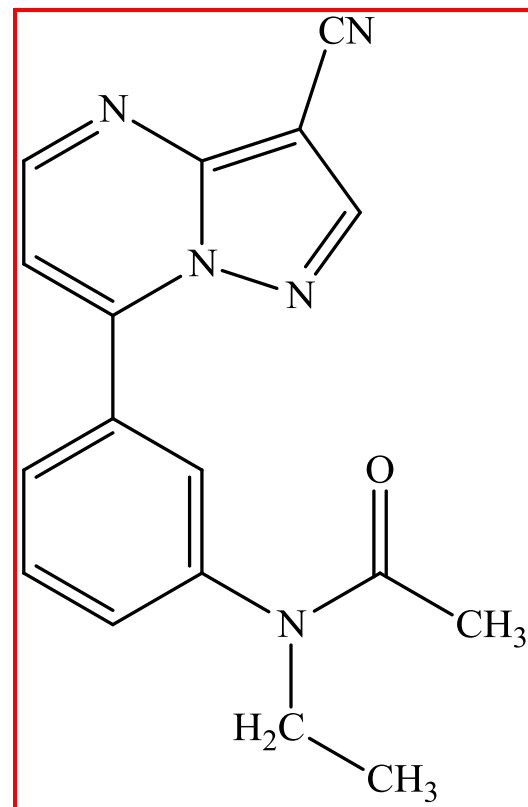


лоразепам

За бензодиазепинске рецепторе се могу везати и два лека која имају другачију хемијску грађу од бензодиазепина: **золпидем** и **залеплон**. Иако се везују за исте рецепторе, другачије модулирају дејство ГАБА-е па се њихови ефекти разликују од ефеката бензодиазепина.



золпидем



залеплон

Користе се као хипнотици.