

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

## АНТИПСИХОТИЦИ

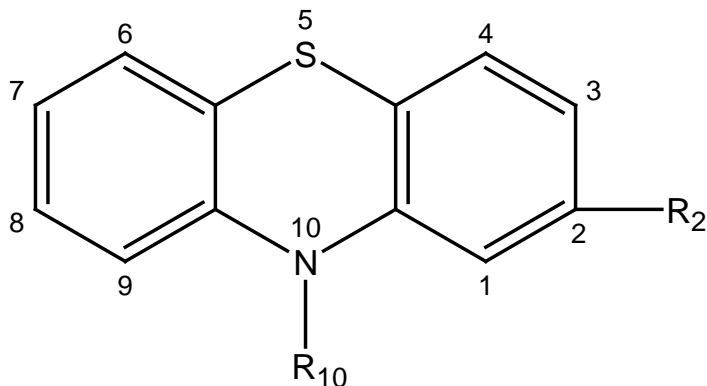
Проф. др Слободан Новокмет

Тринаеста недеља наставе

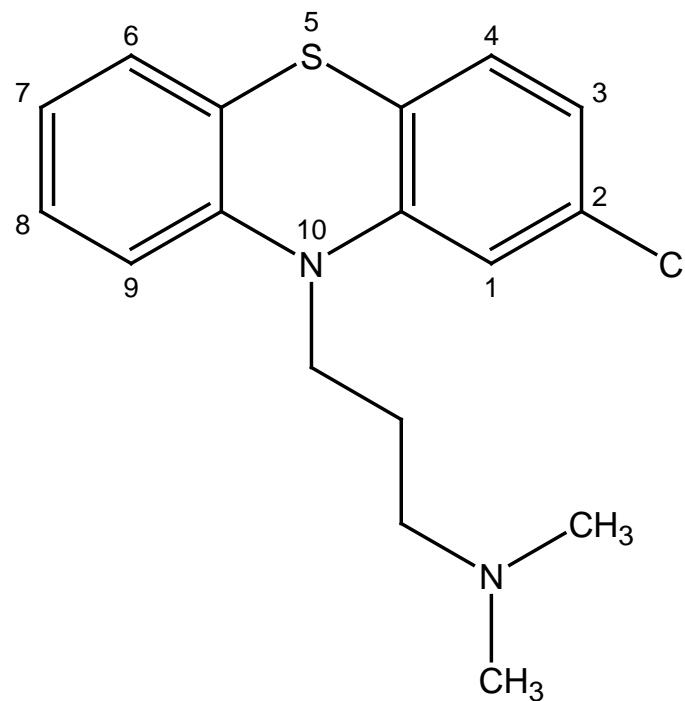
Зимски семестар школске 2017 / 2018. године

## Фенотиазини (деривати фенотиазина)

- ❑ Фенотиазини су трициклични (6-6-6) антипсихотици који у основној структури садрже два бензенова прстена кондензована преко азота и сумпора.



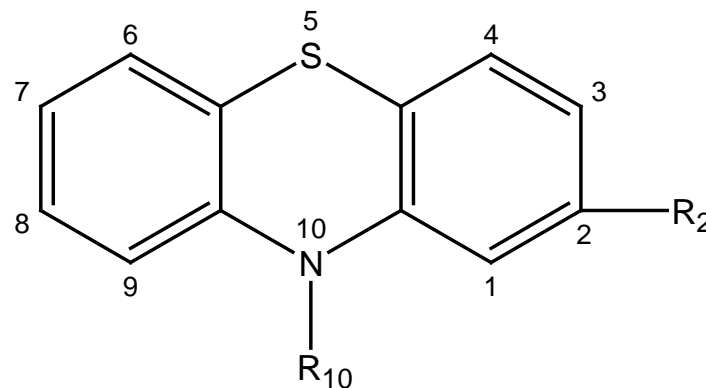
општа структура



фенотиазин

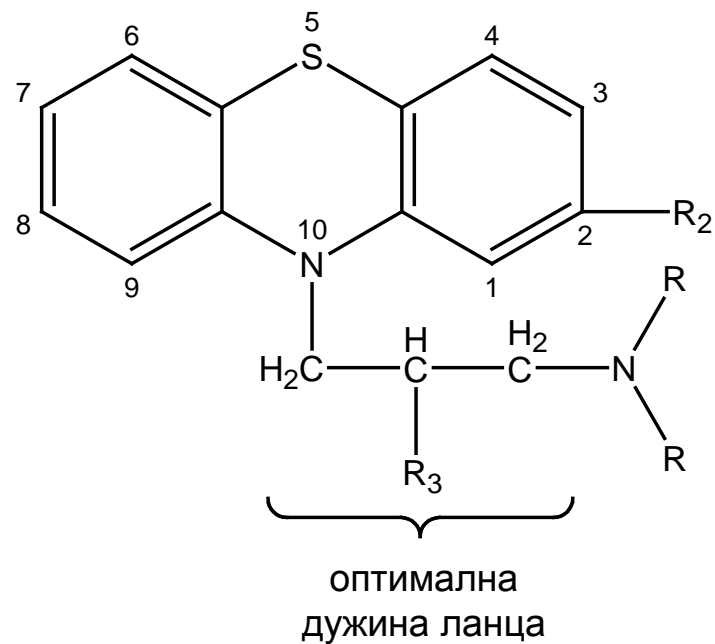
## Фенотиазини (деривати фенотиазина)

- ❑ Положај 2 у прстену фенотиазина је фаворизован за супституцију. Увођењем електрон-привлачећег супституента у положај 2 (нпр. хлорпромазин vs. промазин) повећава се активност.
- ❑ Увођењем супституената и у положај 3 се повећава активност, мада не у истој мери као положају 2.
- ❑ Супституције у положају 1 и 4 су дефаворизоване јер умањују или утичу на губитак антипсихотичке активности.



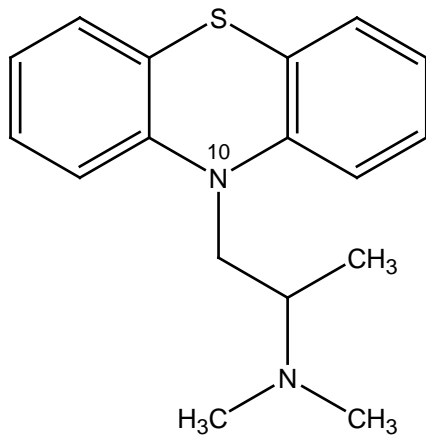
## Фенотиазини (деривати фенотиазина)

- ❑ Трочлани угљоводонични низ који повезује фенотиазин у положају 10 са алифатичном амино-групом утиче на неуролептичку активност.
- ❑ Повећавањем или смањењем угљоводоничног низа драстично се смањује активност.
- ❑ Угљоводонични низ од два угљеникова атома доприноси антихолинергичкој и антихистаминској активности.

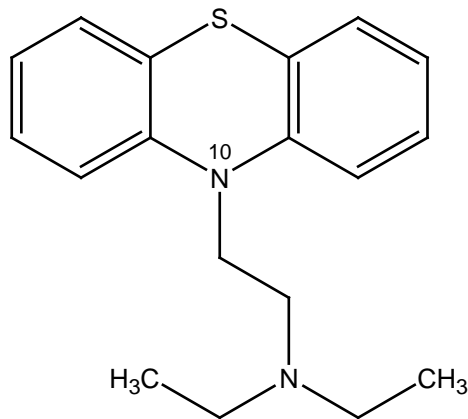


## Фенотиазини (derivati фенотиазина)

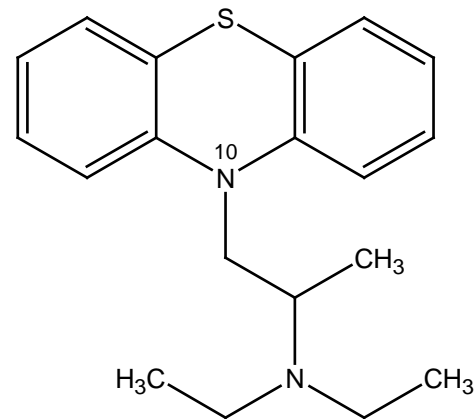
- Нпр. прометазин је ефикасан антихистаминик, док аминоетил деривати, диетазин (антихолинергик) и етопропазин (антимускарински) су значајни у терапији Паркинсковог болести.



прометазин



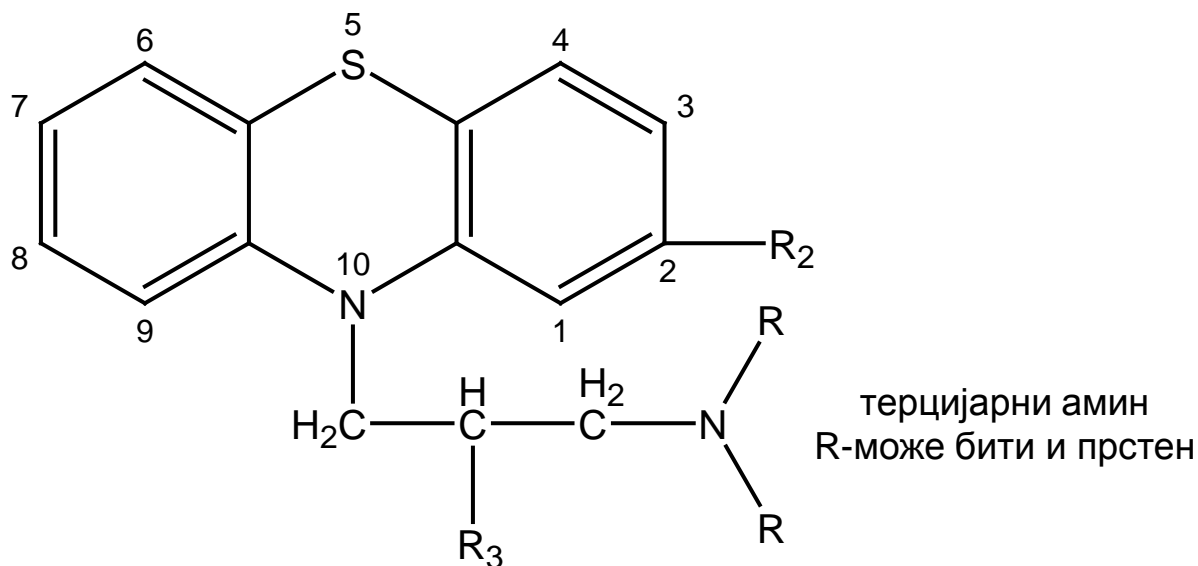
диетазин



етопропазин

## Фенотиазини (деривати фенотиазина)

- N-деалкиловањем бочног низа или увођењем већих N-алкил супституената смањује се антидопаминергичка и антипсихотичка активност.



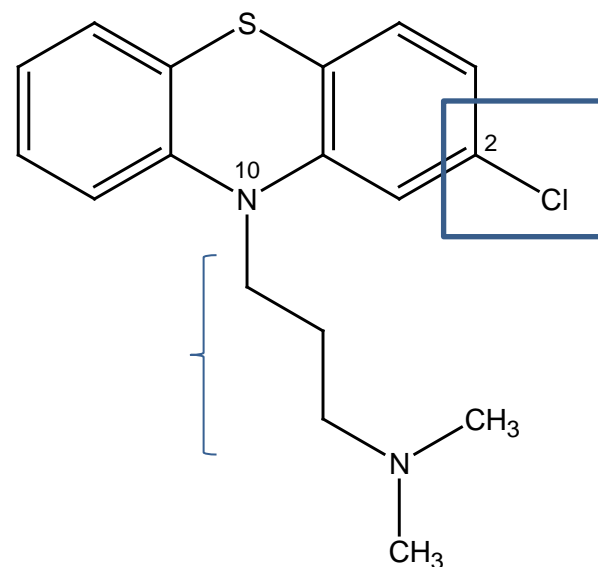
## Фенотиазини (деривати фенотиазина)

- ❑ Липофилни и дуго-делујући прекурзори пиперазинских деривата фенотиазина, добијени су естерификацијом хидроксилне групе вишим масним киселинама.
- ❑ Већина антипсихотика је липофилног карактера, лако пролазе кроз ћелијске мембране и у високом проценту се везују за протеине плазме, најчешће албумин (92-99%).
- ❑ Већина деривата фенотиазина подлеже метаболизму првог проласка кроз јетру.

# Хлорпромазин хидрохлорид

- ❑ Први дериват фенотиазина који је од 1952. године уведен клиничку праксу, након чега је забележен значајан напредак у лечењу шизофреније.
- ❑ Данас се користи и у терапији наузеје, повраћања и штуцања.
- ❑ Поседује значајно седативно и хипотензивно дејство, централно хистаминергичко и периферно инхибиторно дејство на  $\alpha_1$ -норадренергичке рецепторе.

оптимални за  
антипсихотичку активност



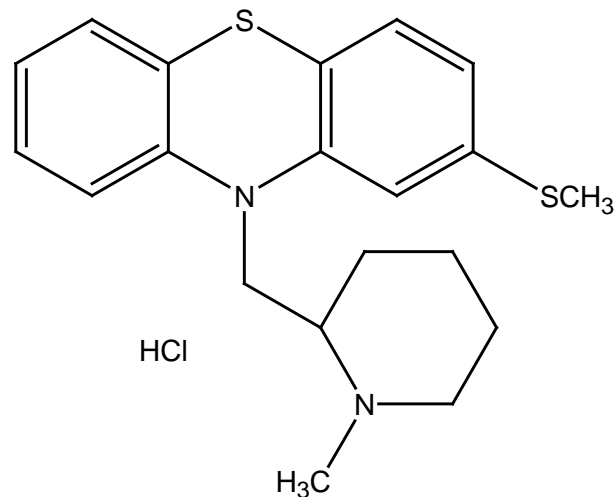
хлорпромазин хидрохлорид

2-хлоро-10[3-(диметиламино) пропил]фенотиазин монохидрохлорид



# Тиоридазин хидрохлорид

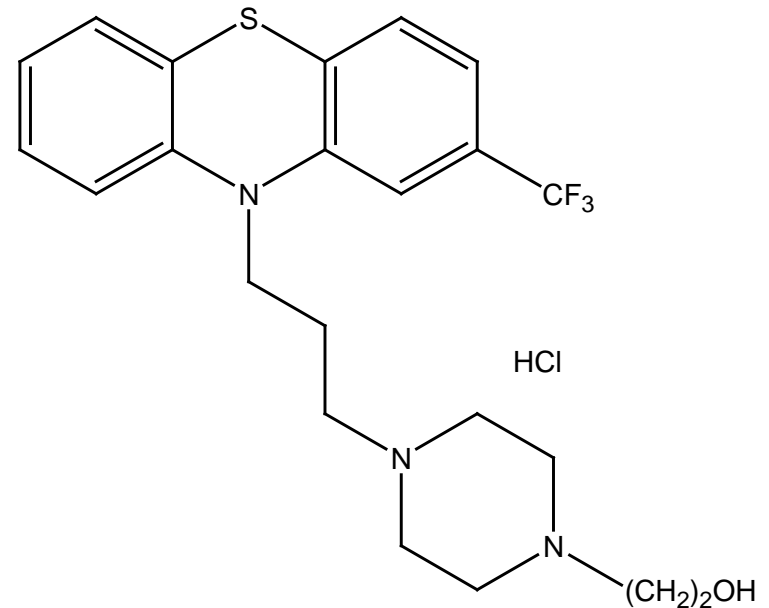
- ❑ Пиперидински дериват фенотиазина, са нижом инциденцом екстрапирамидалних ефеката.
- ❑ Поседује велику антихолинергичку активност, седативну и хипотензивну активност сличну хлорпромазину, антиеметичку активност (нижу од хлорпромазина).
- ❑ При вишим дозама изазива пигментну ретинопатију.



тиоридазин хидрохлорид

# Флуфеназин хидрохлорид

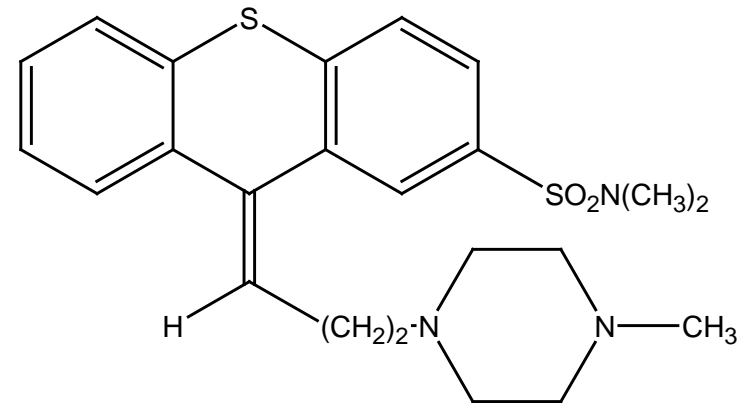
- ❑ Пиперазиски дериват фенотиазина, који у положају 2 фенотиазинског система садржи трифлуорометил групу.
- ❑ Најпотентнији је фенотиазински антипсихотик и у терапији се користи у облику липосолубилних естара формулисаних као депо инјекције (за интрамускуларну примену): енантат (естар хептанонске киселине) и деканоат (естар деканске киселине).



флуфеназин хидрохлорид

# Тиотиксен

- ❑ Испољава сличне особине као и деривати пиперазина.
- ❑ Тиоксантенски систем се разликује од фенотиазинског јер је N-H група замењена угљениковим атомом који је двогубом везом повезан са пропилиденским бочним низом.
- ❑ Захваљујући супституенту у позицији 2 постоји у облику два изомера *Z*- и *E*- при чему је *Z*-изомер је активнији.



ТИОТИКСЕН

## Циклични аналози фенотиазина: бензазепини, дибензоксазепини и дибензодиазепини

- ❑ У протекле четири деценије, поред деривата фенотиазина алифатичних амина, у клиничку праксу су уведени и други антипсихотици.
- ❑ Ови типични антипсихотици су смањили дужину хоспитализација и ризик од поновних хоспитализација и релапса.
- ❑ Међутим, поседују значајна нежељена дејства попут:
  - тардивне дискинезије,
  - ортостатске хипотензије,
  - повећања излучивања пролактина и
  - продужења  $QT$  таласа.
- ❑ Њихове антипсихотичне особине нису раздвојиве од екстрапирамидалних ефеката.

# Бензазепини

- ❑ Трициклични антипсихотици, који као централни прстен имају седмочлани прстен (6-7-6).
- ❑ Новији атипични антипсихотици обухватају:
  - дибензодиазепине (клозапин, 2-Cl);
  - дибензоксазепине (локсапин, 2-Cl);
  - тиенобензодиазепине (оланзапин, без 2-супституента) и
  - дибензотиазепине (кветиапин, без 2-супституента).

# Бензазепини

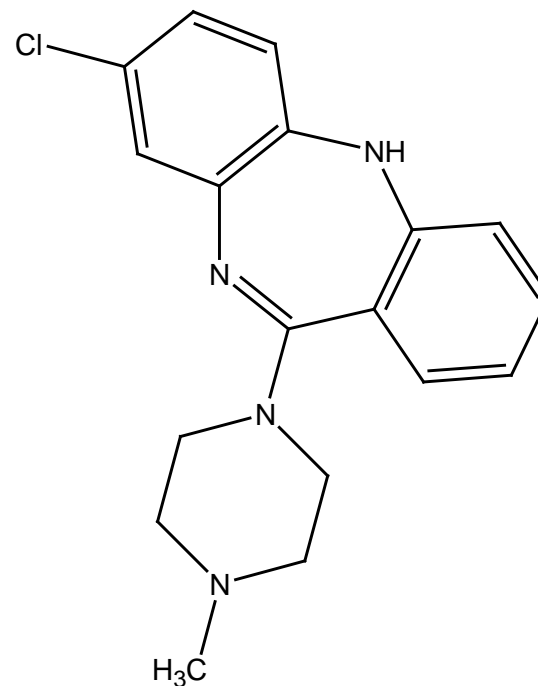
- ❑ Циклични аналози фенотиазинског прстена су структурно слични фенотиазинским антипсихотицима.
- ❑ Бензазепини и други атипични антипсихотици (рисперидон, зипрасидон и арипипразол) блокирају и  $D_2$ -рецепторе и  $5-HT_{2A}$ -рецепторе, као и друге допаминске и серотонинске рецепторе, адренергичке, хистаминске и мускаринске рецепторе.
- ❑ Клозапин и оланзапин (атипични антипсихотици) поседују низак афинитет према  $D_2$ -рецепторима и висок афинитет према  $5-HT_{2A}$ -рецепторима, због чега, највероватније, у мањој мери изазивају екстрапирамидне ефекте.

## Однос структуре и дејства

- ❑ SAR-приступом (проучавањем односа структуре и дејства) деривата дибензодиазепина утврђено је да на антипсихотично дејство *in vivo*, утиче супституција у положају 2- или 8-бензоловог прстена.
- ❑ Антипсихотично дејство не губе деривати код којих пиперазил-група није супституисана.
- ❑ Супституцијом атома водоника хлором у положају 8-бензоловог прстена извршена је синтеза клозапина (8-хлоро-пиперазил-дибензодиазепин) 1967. године.

# Клозапин

- ❑ Дериват дибензодиазепина, атипични антипсихотик који у поређењу са хлорпромазином и халоперидолом (дериватом бутирофенона) не изазива каталепсију.
- ❑ Уведен је у клиничку праксу 1972. године за лечење шизофреније у Европи, док је у Сједињеним Америчким Државама регистрован за клиничку употребу деведесетих година прошлога века.

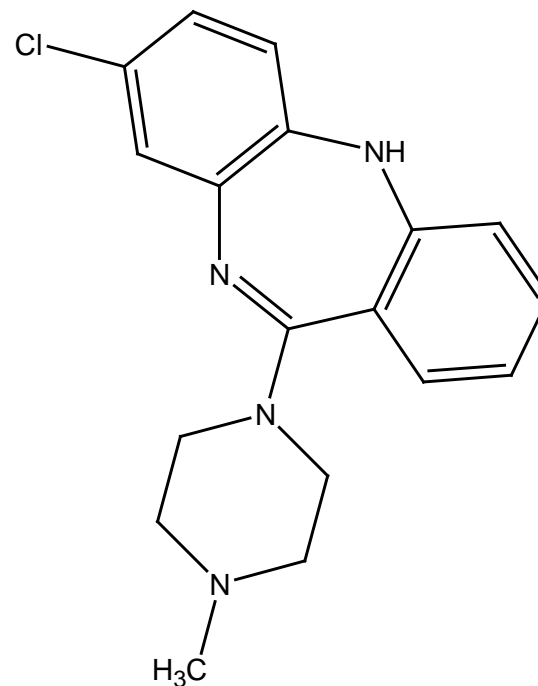


клозапин



# Клозапин

- ❑ Његова клиничка употреба је ограничена од момента када је уочено да може изазвати тежи облик агранулоцитозе, понекад и са фаталним исходом.
- ❑ Клозапин интерагује различитим афинитетом према различитим рецепторима (адренергичким  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -рецепторима, серотонинским  $5-HT_{1A}$ -,  $5-HT_{1B}$ - и  $5-HT_{1C}$ -рецепторима, мускаринским, холинергичким, хистаминским  $H_1$ -рецепторима и др.).



клозапин

# Дизајн антипсихотика

- ❑ Афинитет антипсихотика према допаминским  $D_2$ -рецепторима и серотонинским  $5-HT_{2A}$ -рецепторима представља значајан фактор који одређује њихову атипичност.
- ❑ Антипсихотици који поседују нижи афинитет према допаминским  $D_2$ -рецепторима у односу на серотонинске  $5-HT_{2A}$ -рецепторе, при чему је  $pK_i$  вредност односа константи афинитета:

$$K_{i5HT2A} / K_{iD2} > 1,2$$

спадају у категорију **атипичних антипсихотика**

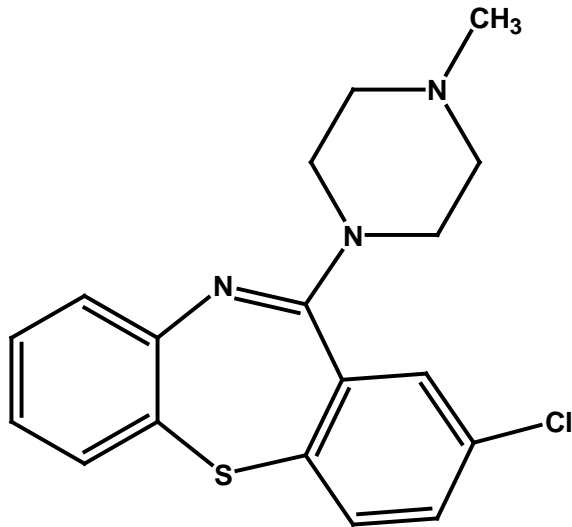
- ❑ Захваљујући оваквом запажању изведена је тзв. " **$5-HT_{2A}/D_2$  хипотеза**" која је омогућила дизајн антипсихотичних лекова заснован на рецептору.

# Дизајн антипсихотика

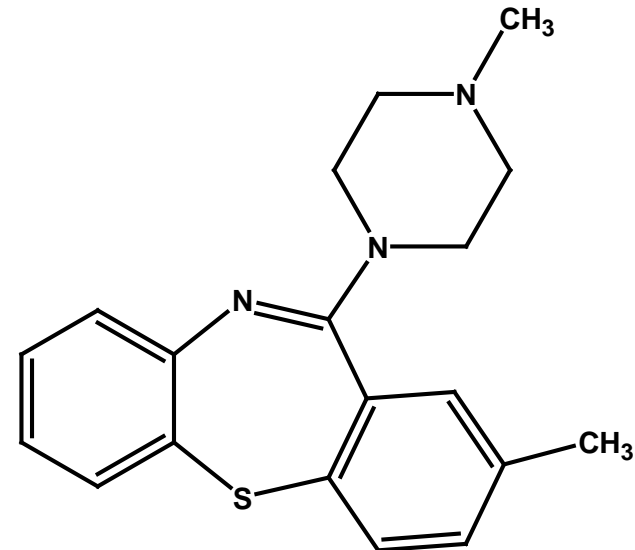
- ❑ Основни елементи у истраживачким програмима за скрининг антипсихотика осамдесетих и деведесетих година прошлога века били су:
  - потреба да се превазиђу озбиљне нежељене реакције клозапина;
  - дефинисање "5- $HT_{2A}$ / $D_2$  хипотезе".
- ❑ Резултат ових истраживања (или дизајна) је појава атипичних антипсихотика са дејством према допаминским  $D_2$ -рецепторима и серотонинским 5- $HT_{2A}$ -рецепторима.

# Структурни и фармаколошки аналози клозапина

- Изостерном супституцијом (заменом) једног ендоцикличног атома азота диазепина атомом сумпора добијени су типични антипсихотици, деривати дибензотиазепина: клотиапин и метиапин (хемијски изостери клозапина).



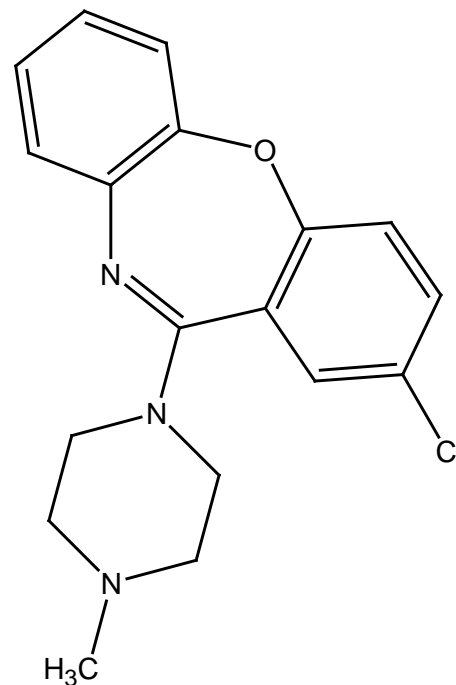
клотиапин



метиапин

# Локсапин

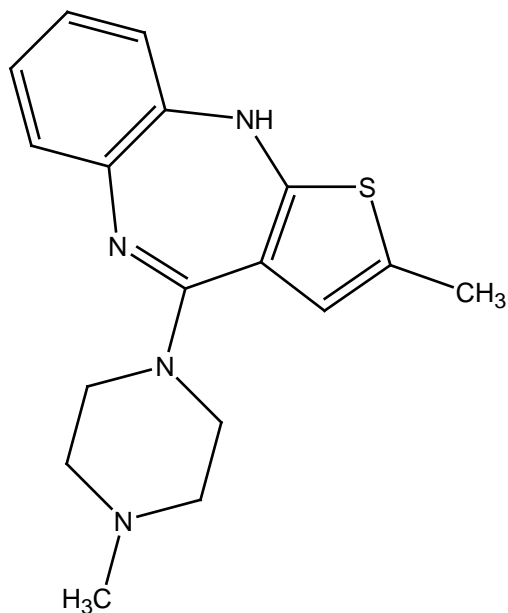
- ❑ Типични антипсихотик, дериват дибензооксазепина, добијен изостерном супституцијом једног ендочикличног атома азота диазепина атомом кисеоника.
- ❑ Ефикасан антипсихотик, блокира допаминске  $D_2$ -рецепторе и показује слична нежељена дејства као и деривати фенотиазина.



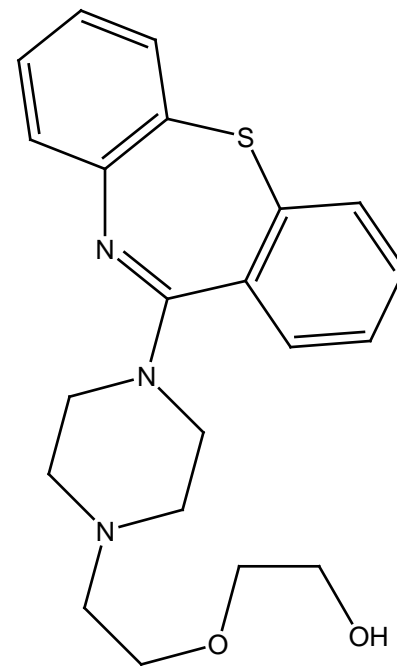
локсапин

# Оланзапин и кветиапин

- ❑ Аналози клозапина. Изведени су на основу "5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> хипотезе" и спадају у групу атипичних антипсихотика.
- ❑ Оланзапин (тиенобензодиазепин) и кветиапин (добензотиазепин), у својој структури поседују трициклични систем са већом електронском густином од хлорпромазина.



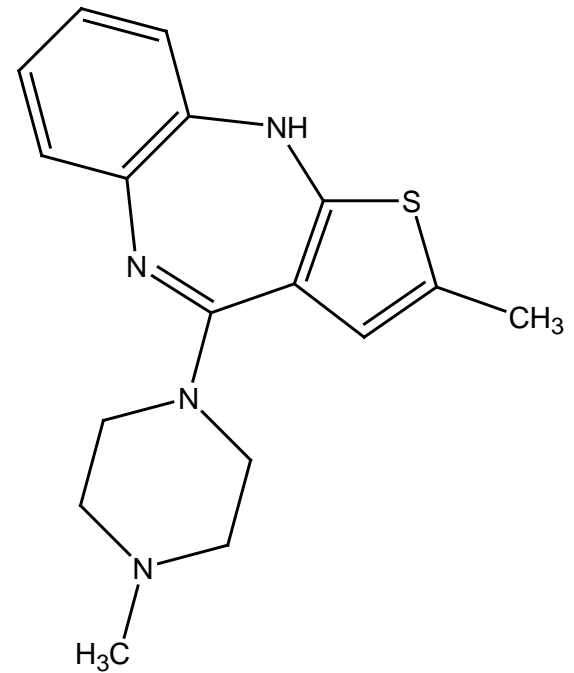
оланзапин



кветиапин

# Оланзапин

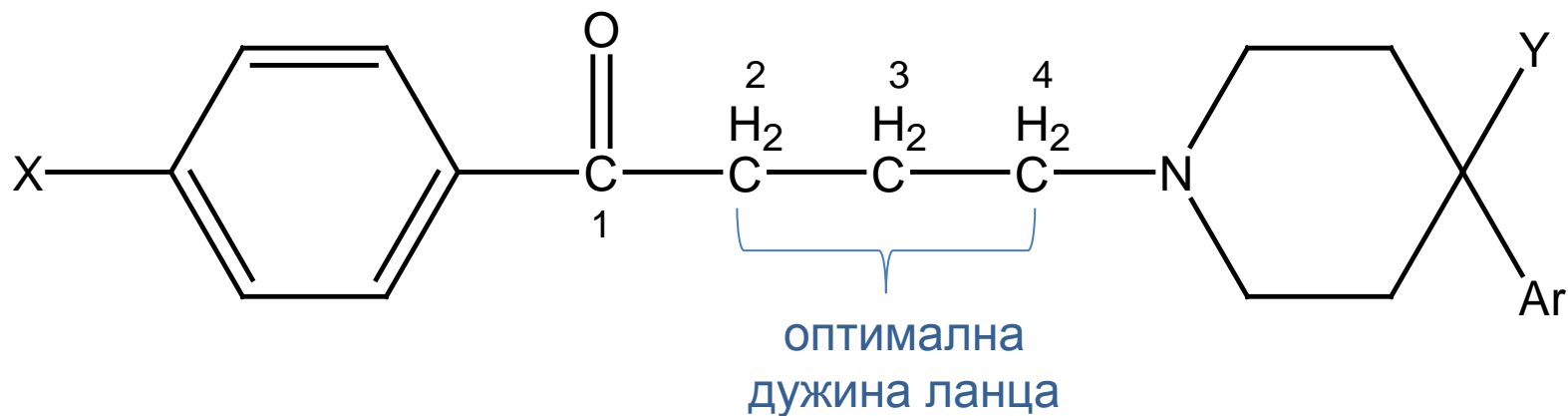
- ❑ Оланзапин је потентнији антагониста допаминских  $D_2$ -рецептора и  $5-HT_2$ -рецептора од клозапина.
- ❑ Добро се апсорбују, али се око 40% од *per os* примењене дозе метаболише пре него што доспе у системску циркулацију.
- ❑ Максимална концентрација оланзапина у плазми се достиже око 6 часова након *per os* примењене дозе, а време полуетиминације је од 20 до 54 часова.



оланзапин

# Флуоробутирофенони

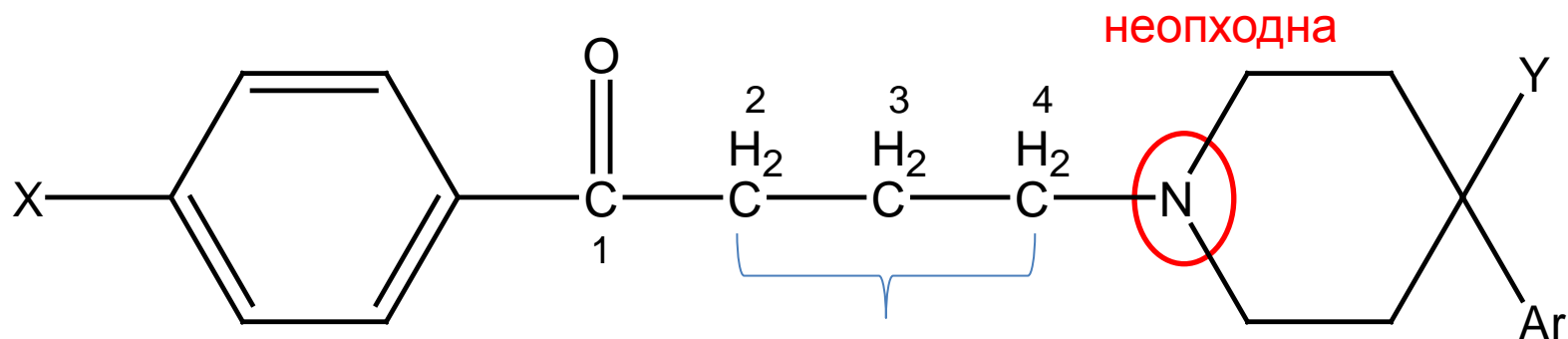
- Продужењем, скраћењем или рачвањем пропил низа смањује се неуролептичка потентност.





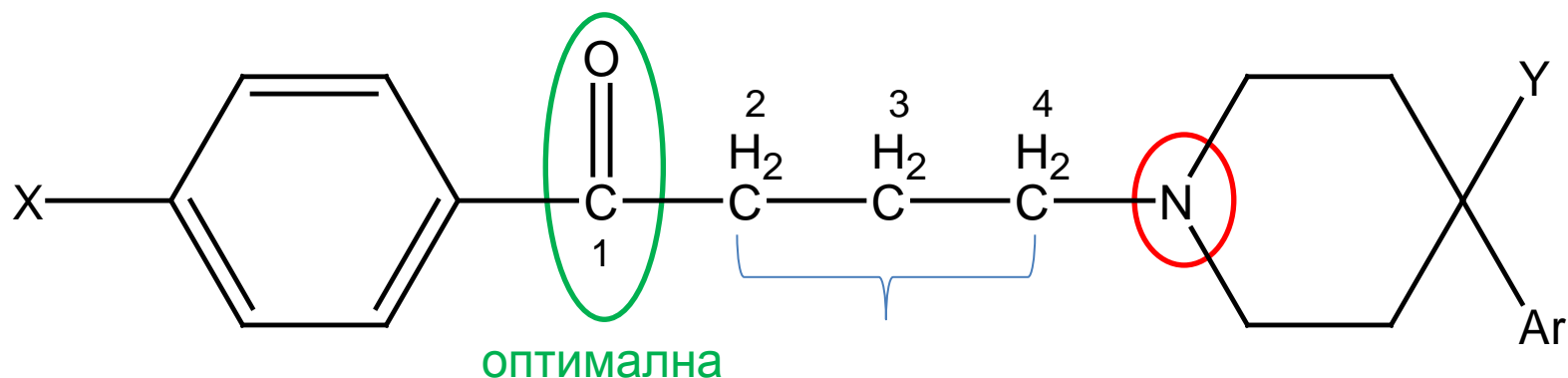
## Флуоробутирофенони

- ❑ Амино-група у положају 4-флуоро-бутирофенонског низа је неопходна за неуролептичку активност.
- ❑ Активност је највећа када је алкил супститент цикличан, док *пара*-флуоро супституент у ароматичном прстену потпомаже активност.



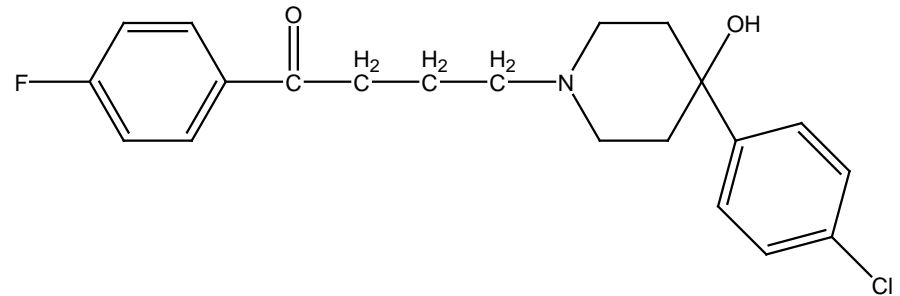
## Флуоробутирофенони

- ❑ Карбонилна ( $\text{-C=O}$ ) група бутирофенона пружа оптималну активност, мада и друге групе попут  $\text{C(H)OH}$  и  $\text{C(H)-арил}$  омогућавају добру активност.
- ❑ Променом Y-групе мења се и активност (нпр. хидроксилна група у структури халоперидола).



# Халоперидол

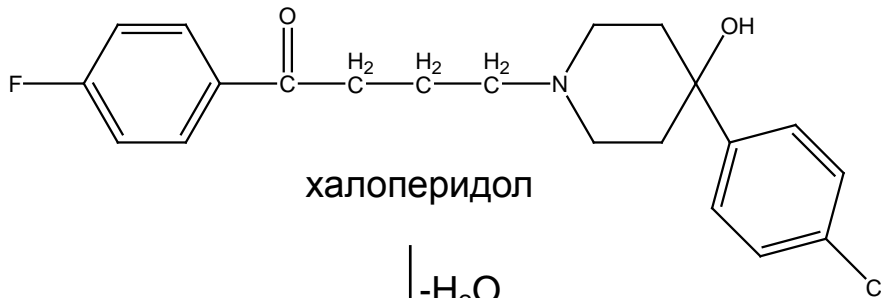
- ❑ Ароматични бутилпиперидински дериват, потентни антипсихотик који се користи за лечење шизофреније и психоза које су индуковане повредама мозга.
- ❑ Халоперидол се метаболише у мањој мери, просечна биоискористљивост је 65%.



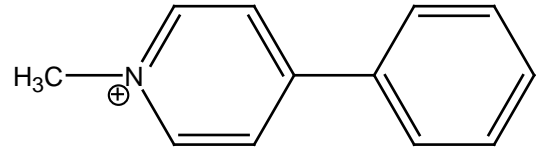
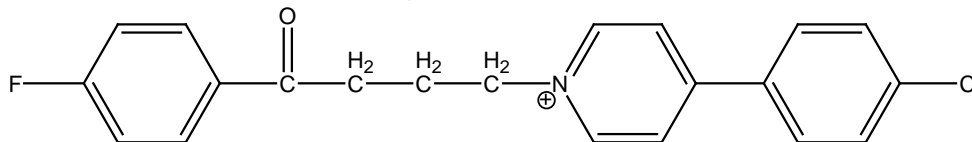
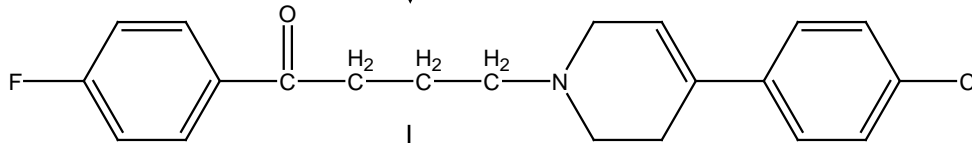
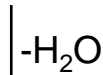
халоперидол

# Халоперидол

- ❑ Тардивна дискинезија индукована халоперидолом је последица настанка неуротоксичних метаболита (по структури слични допаминергичком токсичном метаболиту).



халоперидол

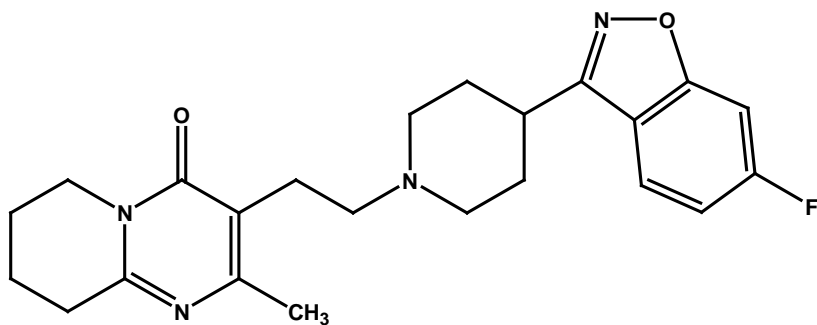


допаминергички токсични метаболит

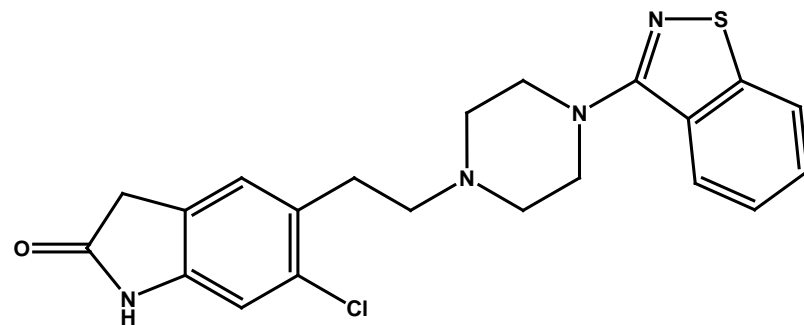
неуротоксични метаболити

# Рисперидон и зипразидон

- ❑ Аналози арилпиперазина који су развијени на основу хемијског приступа да се структура дибензодиазепина користи као полазна основа али на основу "5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> хипотезе".
- ❑ Рисперидон је значајан атипични антипсихотик. У терапији се користи у као хлорхидрат у облику монохидрата.



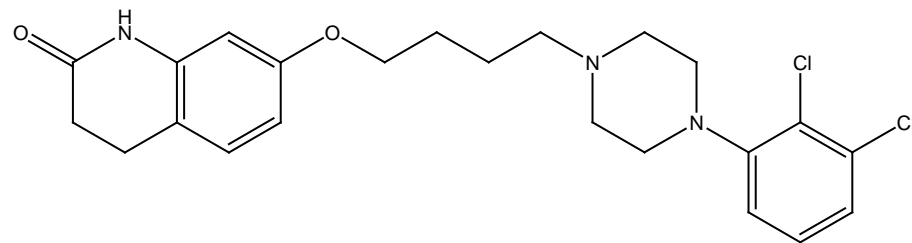
рисперидон



зипразидон

# Ариприразол

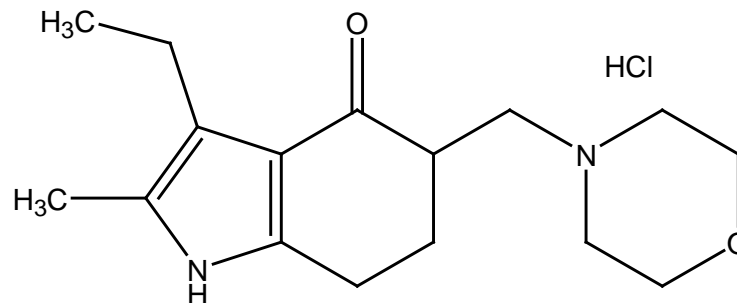
- ❑ Дугоделујући арил-пиперазински дериват хинолинона.
- ❑ Парцијални је агониста допаминских  $D_2$ -рецептора.
- ❑ Биорасположивост ариприпазола је око 87%, а максимална концентрација се достиже од 3 до 5 часова.
- ❑ Метаболише се дехидрогенацијом, оксидативном хидроксилацијом и N-деалкиловањем у јетри посредовањем CYP3A4 и CYP2D6.



ариприразол

## β-аминокетони

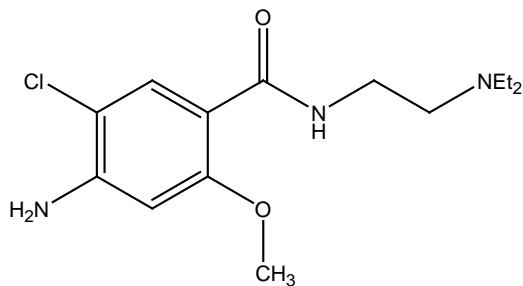
- ❑ Ова група лекова у својој структури садржи, поред β-амино-кето групе и арил групу (молиндон).
- ❑ Претпоставља се да протон из протоноване амино групе учествује у грђењу водоничне везе са електронима карбонилног кисеоника.
- **Молиндон хидрохлорид** је потентни антипсихотик (слично трифлуоперазину).



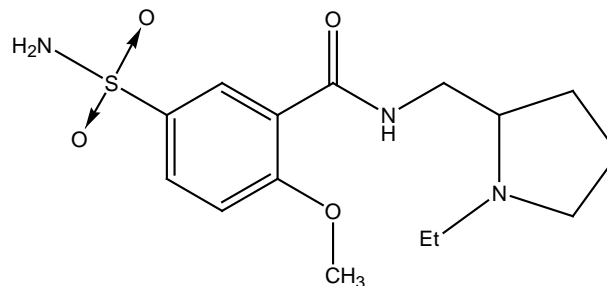
молиндон хидрохлорид

# Бензамиди

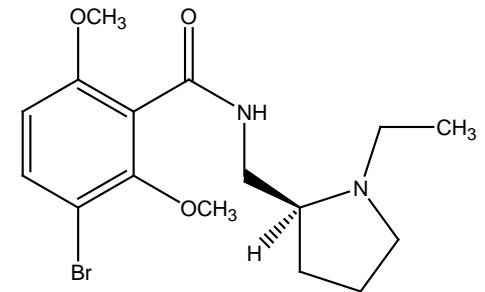
- ❑ Бензамиди су изведени на основу чињенице да метоклопрамид (прокинетик и антиеметик), дериват *p*-аминобензенамида, блокира допаминске рецепторе гастроинтестиналног тракта.
- ❑ Очекивало се да ће лекови из ове групе испољавати смањен екстрапирамидни ефекат што је и остварено.
- ❑ Водонична веза између Н- атома из амидо групе и електрона из метокси групе гради псеудо прстен који је значајан за активност антипсихотика. Сулфонамидна група може бити слободна или супституисана.



метоклопрамид



сулпирид



ремоксиприд

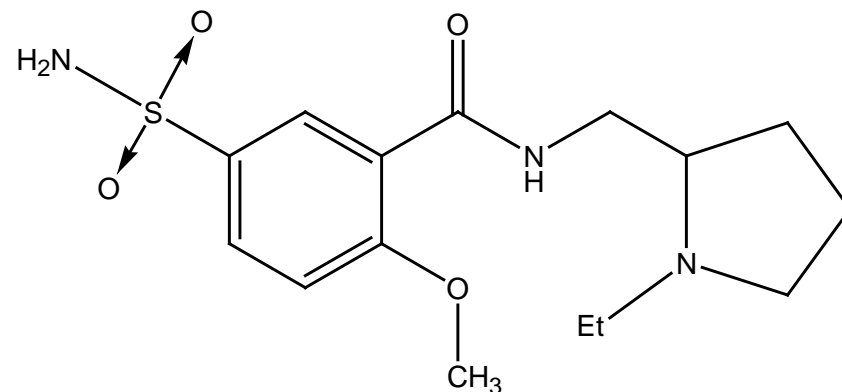


# Бензамиди

- ❑ Султопирид је 5-етилсулфонил дериват сулпирида. За разлику од сулпирида, има само базне особине. У терапији се користи со хидрохлорид.
- ❑ Амисулприд поседује сличне хемијске и фармаколошке особине султоприда. У биосредини се значајно не биотрансформише.

# Сулпирид

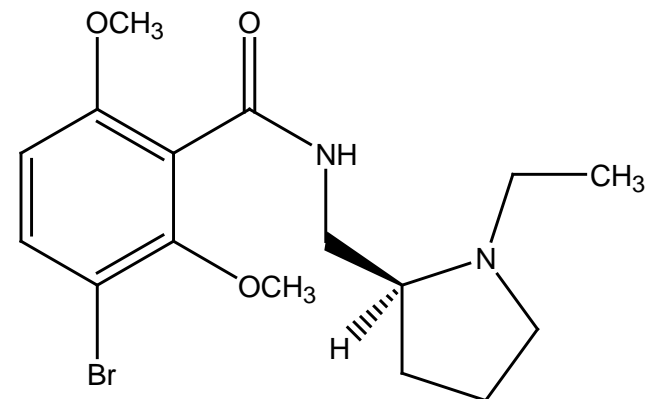
- ❑ Дериват бензамида амфотерног карактера.
- ❑ У терапији се користи слободна база у облику левоактивног *S*(-)-енантиомера или рацемске модификације. Везује се селективно за допаминске  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторе.
- ❑ У биосредини значајно не подлеже биотрансформацији. Интрамолекулском интеракцијом грађења стабилне водоничне везе настаје циклични дериват за који се претпоставља да се везује за допаминске рецепторе.



сулпирид

# Ремоксиприд

- ❑ Новији специфичан антагониста  $D_2$ -рецептора.
- ❑ Добијен је заменом сулфонил групе бромом. У терапији се користи у облику (-)-енантиомера као со хидрохлорид монохидрат.
- ❑ Испољава нежељене ефекте попут агранулоцитозе и кардиотоксичности.
- ❑ Појава апластичне анемије која је животно угрожавајућа условила је његово повлачење из клиничке примене.



ремоксиприд