

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

Психотомиметици (халуциногени)

Проф. др Слободан Новокмет

Четрнаеста недеља наставе

Зимски семестар школске 2018 / 2019. године

Психотомиметици / халуциногени агенси - дефиниција и класификација

- Након администрације само једне ефективне дозе психотомиметици (халуциногени) доводе до промена мисли, расположења и перцепције уз оштећење памћења.
- Такође, могу да изазову ступор, наркозу и прекомерну стимулацију, као и нежељена дејства на аутономном нервном систему.
- Не изазивају зависност.

Психотомиметици / халуциногени агенси - дефиниција и класификација

- Психотомиметици представљају бихевијоралну хетерогену класу психоактивних супстанци.
- Неки психотомиметици делују преко серотонергичког нервног система.
- Тако канабиноиди утичу на многе бихевијоралне ефекте преко канабиноидних рецептора, док фенилциклохексилни деривати (PCP) свој ефекат остварују везујући се за фенилциклохексанске рецепторе.

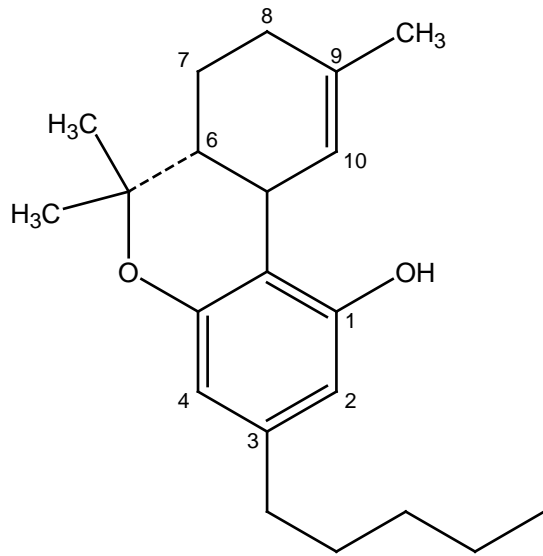
Психоактивни агенси (злоупотребе) - некласични агенси

- Некласични агенси се разликују од класичних халуциногена и не постоје докази да они делују на исти начин и посредством истих механизма.

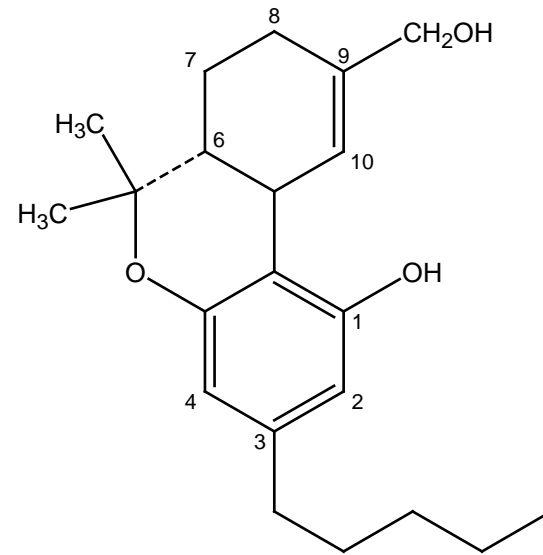
Некласични агенси - канабиноиди

- Марихуана или биљка канабис је једна од најстаријих, најраспрострањенијих и најчешће коришћених психоактивних супстанци.
- Иако је марихуана активна након *per os* примене, чешће се уноси инхлационо.
- Једна од главних активних супстанци у овој биљци је Δ^9 -THC (или једноставније THC, тетрахидроканабинол).
- THC се брзо и ефикасно апсорбује кроз ткива након инхалације и споро се дистрибуира циркулацијом.
- Марихуана изазива поремећаје перформанси, меморије, способности учења, а постоје опречна мишљења о томе да ли изазива демотивационе ефекте.

Некласични агенси - канабиноиди

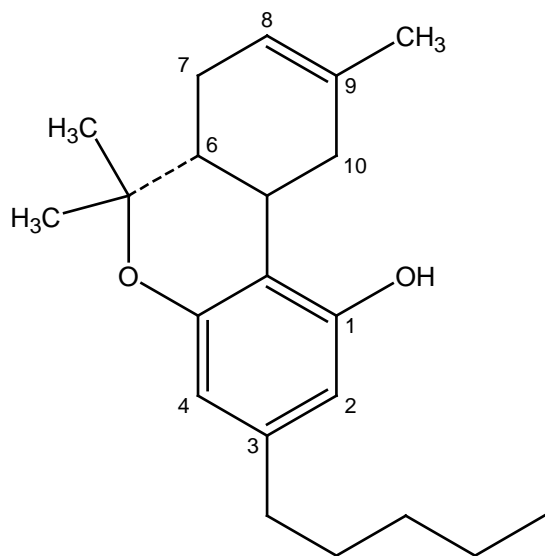


Δ^9 -тетрахидроканабинол (THC)

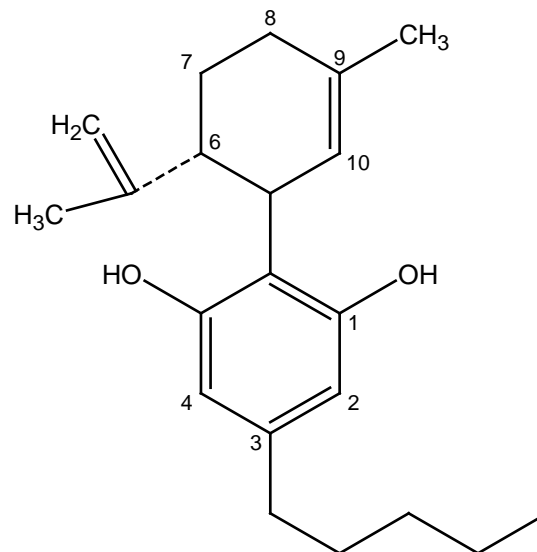


11-хидрокси- Δ^9 -тетрахидроканабинол
(главни метаболит)

Некласични агенси - канабиноиди



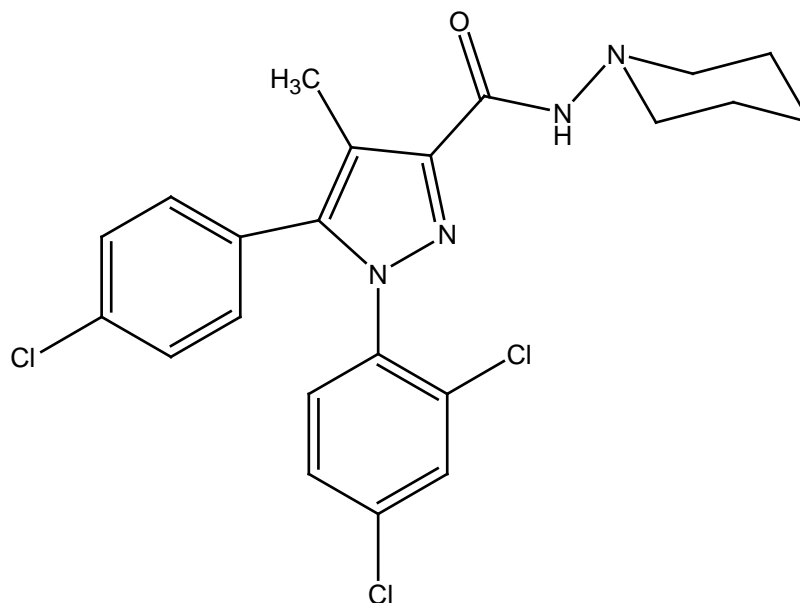
Δ^8 -тетрахидроканабинол



канабидиол

Некласични агенси - канабиноиди

- Пиразолни аналог римонабант је један од првих канабиноидних антагониста који се дуго истраживао са циљем отклањања ефеката канабиноида, као што је Δ^9 -THC.



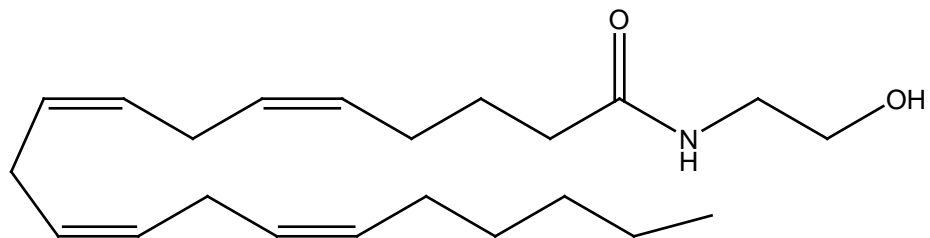
римонабант

Канабиноиди - механизам дејства

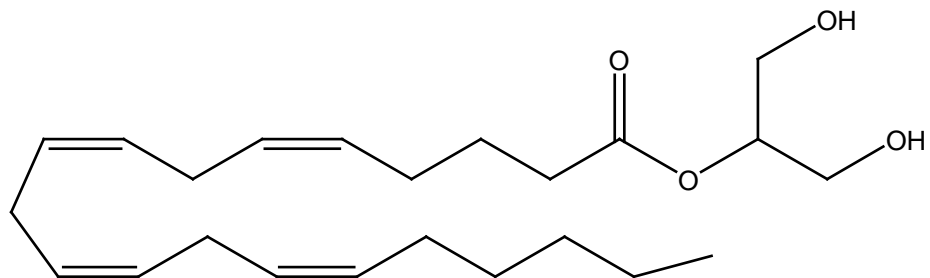
- Постоје два канабиноидна (CB) рецептора CB-1 и CB-2.
- Оба рецептора спадају у групу G-куплованих, седам-хеликс трансмембранских рецептора.
- Ови рецептори доводе до различитих ефеката:
 - CB-1 рецептори модификују психоактивне ефекте THC деривата и углавном се налазе у мозгу,
 - док су CB-2 рецептори укључени у имуномодулацију и углавном се налазе на периферији.
- Присуство ових рецептора указује на могуће присуство и одговарајућих ендогених лиганада: ајкозански деривати арахидонилетаноламида или анандамида и ендоканабиноиди типа 2-AG.

Канабиноиди - механизам дејства

- Канабиноиди и синтетички канабиноиди утичу на ендоканабиноидни систем који је сачињен од ендогених канабиноида (ендоканабиноида), ензима који их синтетишу и разграђују и канабиноидних рецептора.



анандамид



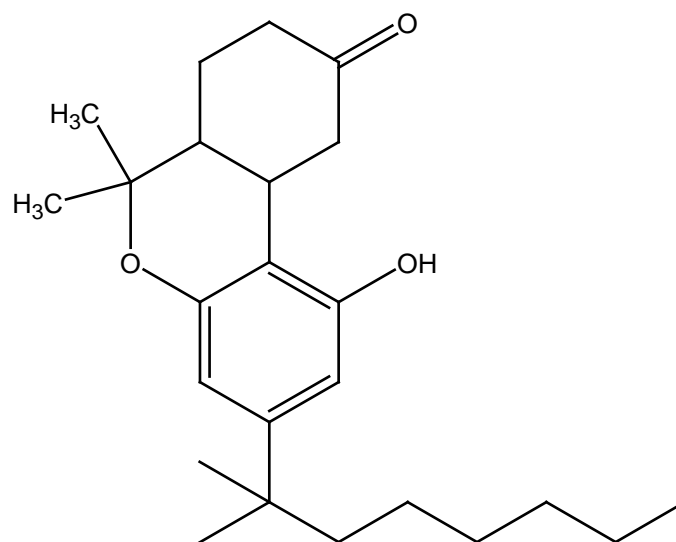
2-арахидонилглицерол

Канабиноиди - терапијски потенцијал

- Сативекс, чији су главни активни састојци природни ТНС и CBD су одобрени за лечење неуропатског бола и спазма код пацијената са мултиплом склерозом.
- У појединим земљама, за спречавање наузеје и повраћања који су изазвани хемотерапијом, као и анорексије и губитка тежине код пацијената са АИДС-ом, добрени су: дронабинол и набилон.

Канабиноиди - терапијски потенцијал

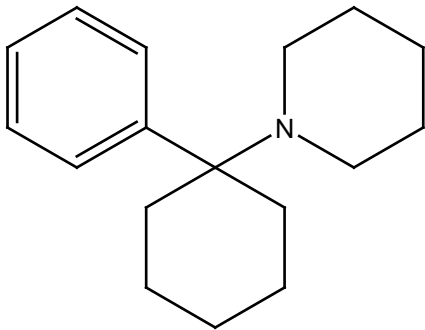
- Дронабинол је синтетисани транс(-)-изомер Δ^9 -THC, док је набилон синтетисани дериват хроменона (смеша RR и SS изомера).



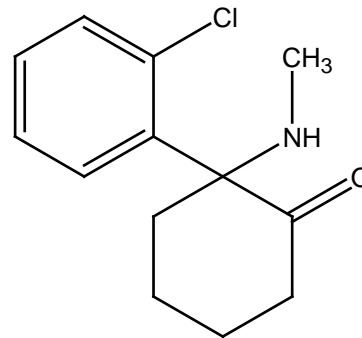
набилон

Некласични агенси - деривати фенциклидина (*PCP*)

- PCP је почео да се користи 50-их година прошлог века као дисоцијативни анестетик.
- Убрзо након тога клиничке студије су прекинуте јер је примећено да се често непосредно након буђења из анестезије код пацијената јављају шизофрени напади.



фенциклидин



кетамин

Некласични агенси - деривати фенциклидина (*PCP*)

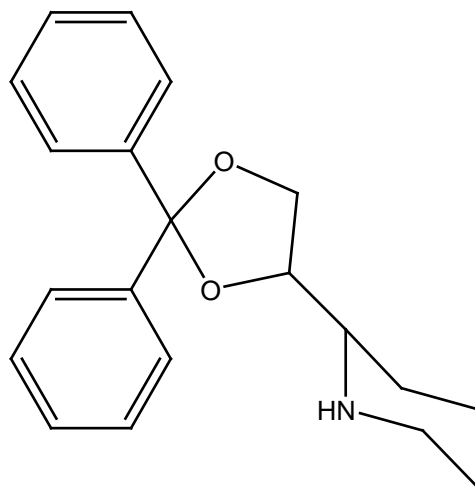
- PCP делује као антагониста N-метил-D-аспартатских рецептора (NMDA).
- С обзиром да су NMDA рецептори укључени у нападе и трауме, PCP и слични арилциклоалкиламини су истраживани као потенцијални антиепилептици и неуропротективни агенси.
- PCP је једноставан за синтезу, па је постао популаран на црном тржишту и углавном се злоупотребљава код адолесцената.

Некласични агенси, деривати фенциклидина (PCP) - дејство

- Код људи, PCP може да доведе до дезоријентације, збуњеност, губитак координације, делиријум, губитка памћења и еуфорије.
- Веће дозе могу да проузрукују и смрт.
- PCP може да изазове агресију и насилно понашање.
- PCP има директно и индиректно дејство на допаминергички систем, што може делимично да утиче на појаву сличних ефеката који се јављају након узимања амфетамина и доводе до шизофрених напада.

Некласични агенси, деривати фенциклидина (*PCP*) - однос структуре и дејства (*SAR*)

- PCP не поседује хирални центар. Неки 1,3-диоксолани поседују асиметрични центар који изазива *PCP*-ефекте и користе се у истраживању ефеката *PCP*-а.
- Диоксадрол или 2-(2,2-дифенил-1,3-диоксолан-4-ил)пиперидин, и етоксадрол (диоксадрол у коме је једна фенилна група замењена етил групом) су примери диоксолана.



диоксадрол

Психоактивни агенси (злоупотребе) - Класични халуциногени

- Класични халуциногени су лекови који се везују за 5-HT₂ рецепторе.
- Они имају општу структуру Ar-C-C-N, где је Ar супституисани фенил, 3-индолил или супституисани 3-индолилни део, C-C је етил или разгранат етил ланац, док је N примарни, секундарни или терцијерни амин.

Класични халуциногени - класификација

- Постоје две главне структурне категорије класичних или арилалкиламинских халуциногена: индолалкиламини и фенилалкиламини.
- Индолалкиламини се даље деле на једноставне N-супституисане триптамине, α -алкилтриптамине, ерголини (или лисергамиди) и условни β -карболини. Фенилалкиламини садрже фенилетиламине и фенилизопропиламин.
- Свака категорија може да доведе до различитих ефеката.

Класични халуциногени - индолалкиламини

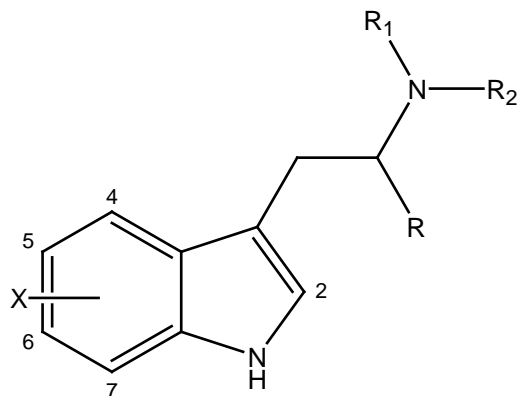
- N, N диметилтриптамин (DMT) је прототип ове класе једињења.
- Иако се синтетише у лабораторијама, такође може да се нађе као природна супстанца.
- Његово дејство почиње врло брзо (мање од 5 минута након адмнистрације), и траје кратко (око 30 минута).
- DMT није активан након *per os* примене, па се најчешће узима инхалационо, а иако није уобичајено, може да се примењује парентерално.
- Неки индолалкиламини су осетљиви на желудачну киселину.

Класични халуциногени - N-алкилтриптамини

- Одговарајући секундарни амини, N-монометилтриптамини и примарни амини, као што је триптамин, нису активни као психоактивне супстанце, јер нису довољно липофилни да продру кроз крвно-моздану баријеру.
- С обзиром да не долазе до мозга, брзо се метаболишу посредством моноаминооксидазе (MAO).
- Деривати који у структури садрже терцијарне аминe, као што је N-етил-N-метилтриптамин, N,N-диетилтриптамин, N,N-ди-n-пропилтриптамин изазивају халуцинације код људи. Ако су N-алкил или N,N-диалкил супституенти волуминозни или довољно липофилни, могу бити активни и након *per os* примене.

Класични халуциногени - N-алкилтриптамини

- Супституција бензоловог прстена може побољшати или смањити потентност која зависи од специфичне природе и локације супституента.
- Метаболизам ових агенаса није довољно истражен.
- Индолалкиламин, 5-НТ је супстрат за оксидативну деаминацију посредством МАО.



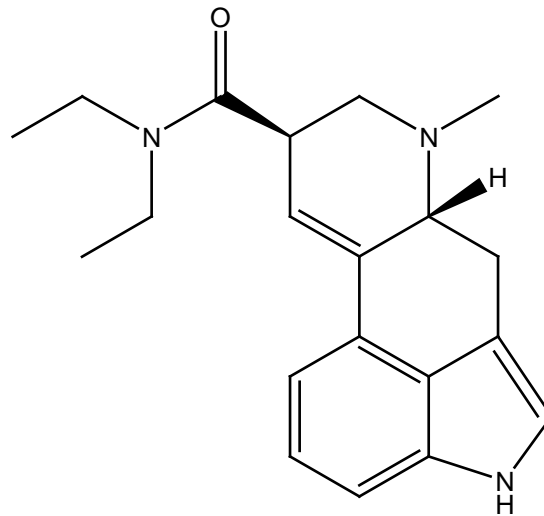
општа структура

Класични халуциногени - α -алкилтриптамини

- α -метил група побољшава липофилност и штити од метаболизма, α -метилтриптамин је дупло потентнији од DMT.
- Њихов SAR је подједнако важан као и код DMT аналога.
- Увођење α -метил групе доводи до стварања асиметричног центра и S-изомера који су потентнији него њихови R-енантиомери.

Класични халуциногени - ерголини или лизергамиди

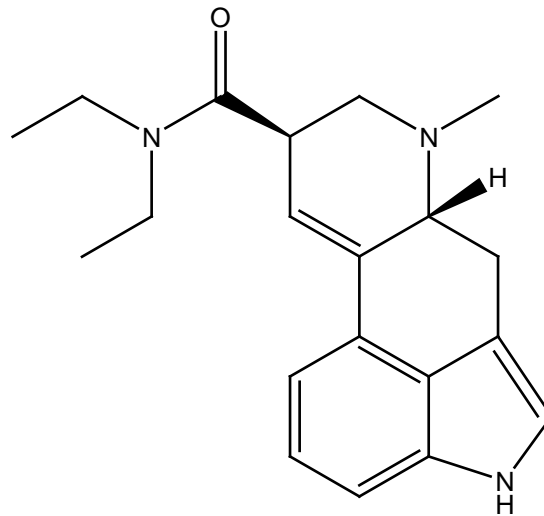
- (+)-LSD је један од најпотентнијих класичних халуциногена. Иако се не може наћи у природи, многи слични ерголини могу да се нађу у природи.



(+)-диетиламид-лизергинске киселине (LSD)

Класични халуциногени - ерголини или лизергамиди

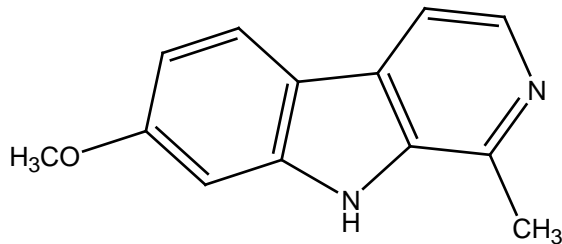
- Дејство *LSD*-а на људе се може поделити у 3 главне категорије:
 - перцепција (чула слуха и вида су појачана),
 - физичке (промене расположења, деперсонализација, визуелне халуцинације, као и изгубљен појам о времену)
 - соматске (наузеа, замагљен вид и вртоглавица).



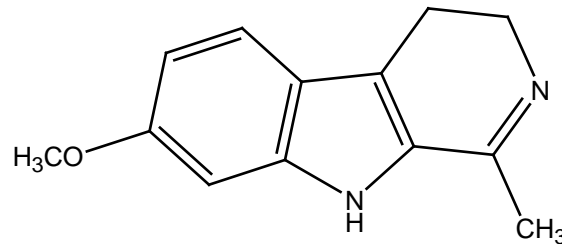
(+)-диетиламид-лизергинске киселине (LSD)

Класични халуциногени - β -карболини

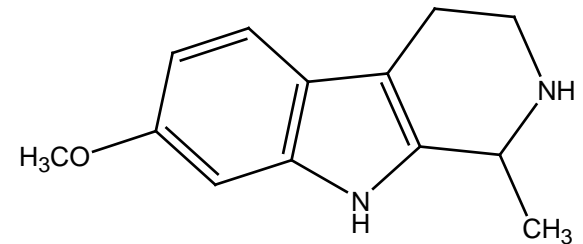
- Ова класа једињења се односи на хармала алкалоиде. Неки од њих је су присутни у природим производима.
- Три најчешћа β -карболина су: хармин, хармалин и тетрахидрохармин.
- Хармин и хармалин изазивају халуциногене ефекте код људи.



хармин



хармалин



тетрахидрохармин

Класични халуциногени - β -карболини

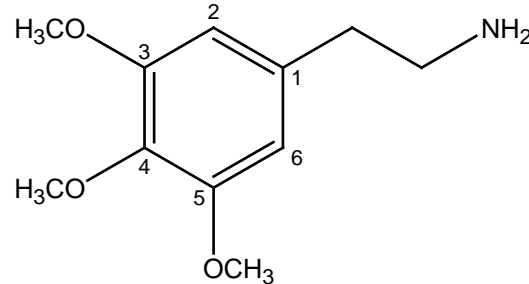
- Неки β -карболини понашају се као МАО инхибитори.
- β -карболини утичу на метаболизам триптоминергичких халуциногена и на тај начин додатно појачавају инхибиторни ефекат.
- Неки од β -карболина се везују за 5HT_{2A} рецепторе.

Класични халуциногени - фенилалкиламини

- Фенилалкиламини, фенилетиламини, фенилизопропиламин представљају најбројнију групу класичних халуциногена. Фенилетиламини су α -деметил фенилизопропиламина.
- α -метил група повећава липофилност једињења и смањује метаболизам посредован МАО.
- Фенилетиламини изазивају ефекте који су квалитативно слични онима који производе фенилизопропиламини али су мање потентни.

Класични халуциногени - фенилетиламини

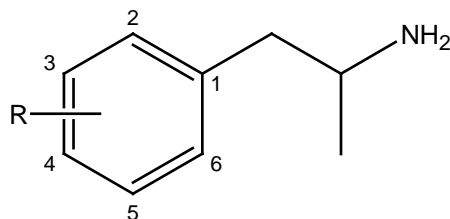
- Најчешћи халуциноген из групе фенилетиламина је мескалин.
- Саставни је део кактуса (*peyote*) али је веома слаб халуциноген.



мескалин

Класични халуциногени - фенилизопропиламини

- Структурне модификације мескалина и сличних супстанци, као и увођење α -метил групе и уклањањем или променом позиције метокси група у структури настају деривати која се називају фенилизопропиламини.



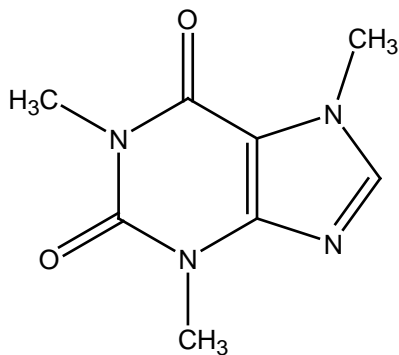
општа структура

Класични халуциногени - фенилизопропиламини

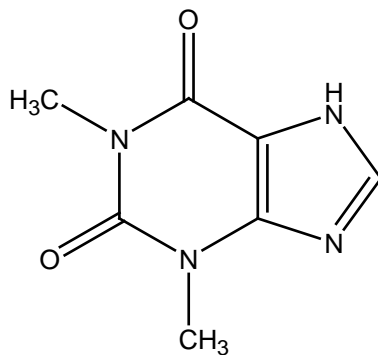
- DMA и TMA су метокси измењени деривати фенилизопропиламина, познатијег као амфетамин.
- Амфетамин подлеже различитим биотрансформацијама као што је пара-хидроксилација (овај пут је битнији код глодара него код људи).
- 2,4,5-TMA има већи потенцијал од 2,5-DMA јер је спречена пара-хидроксилација.

Централни стимуланси - ксантини и деривати кофеина

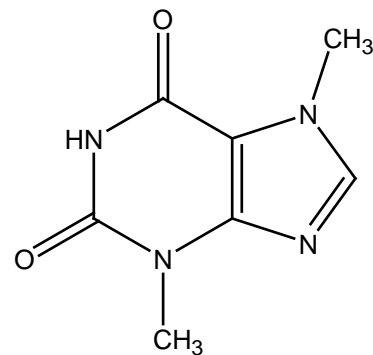
- Кофеин (1,3,7-триметилксантин), теофилин (1,3-диметилксантин) и теобромин (3,7-диметилксантин) су метиловани ксантини који се могу наћи у природи.



кофеин



теофилин



теобромин

Централни стимуланси - ксантини и деривати кофеина

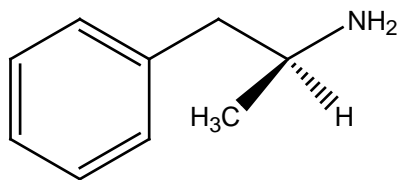
- Главни метаболит кофеина је параксантин (1,7-диметилксантин).
- Испољавају сличне, мада не и идентичне, ефекте:
 - моторну стимулацију,
 - релаксацију глатких мишића и
 - стимулацију срчаног мишића.
- Ксантини су неселективни компетитивни инхибитори аденозинских рецептора и ензима фосфодиестераза цикличних нуклеотида.
- Могу да ослободе интраћелијске депое калцијума (нпр. из ендоплазматског ретикулума) и вежу се умереним афинитетом за бензодиазепинска везивна места на ГАБА_A рецепторима.

Централни стимуланси - ксантини и деривати кофеина

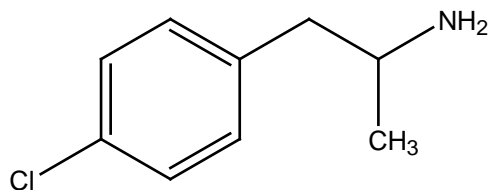
- Психостимулативни ефекти деривата кофеина су последица њиховог деловања на аденозинске рецепторе, а у значајно мањем обиму инхибиције фосфодиестеразе цикличних нуклеотида.
- Кофеин стимулише моторну активност спречавањем индиректне контроле тонуса која је посредована активирањем аденозинских A_{2A} -рецептора код допаминергичке (примарно допамински D_2 -рецептори) и глутаматергичке трансмисије.
- Сличност у погледу стимулативне психомоторне активности кофеина, амфетамина и кокаина огледа се кроз допамин-зависне и допамин-независне механизме.

Централни стимуланси - фенилизопропиламини: деривати амфетамина

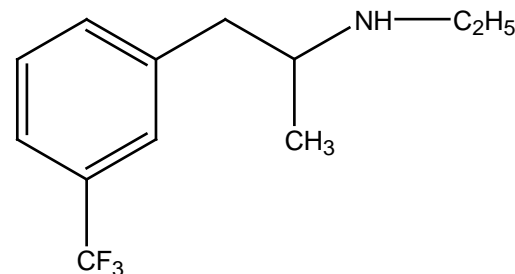
- Несупституисани фенилизопропиламин, 1-фенил-2-аминопропан (амфетамин), послужио је као структурна основа за халуциногене супстанце и психостимулансе.
- Амфетамин је прототип ове класе једињења који изазива централно стимулативно и симпатомиметичко дејство, као и смањење (губитак) апетита.
- Већина супституисаних деривата амфетамина не поседују централну стимулативну активност, док мали број задржава његову активност.



S(+)-амфетамин

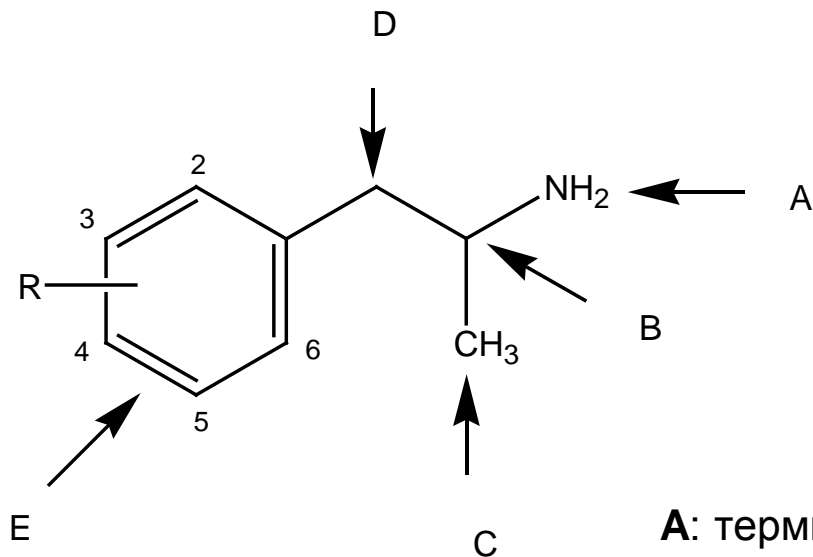


p-хлороамфетамин



фенфлурамин

Централни стимуланси - SAR деривата амфетамина



A: терминална amino-група

B: хирални центар

C: α -метил група

D: β -положај

E: супституција у ароматичном прстену (циклусу)

Централни стимуланси - SAR деривата амфетамина

- **Арил-супституисани деривати**

- Увођењем супституената у ароматични прстен амфетамина смањује се или престаје психостимулативна активност. Увођењем електрон-акцепторских супституената углавном настају супстанце без централних стимулативних особина. На пример, р-хлороамфетамин доводи до ослобађања серотонина и потенцијални је антидепресив. Има широку примену у базичним истраживањима на пољу неуронаука.

- **Супституција терминалне амино-групе**

- Примарни амини су као централни стимуланси потентнији од секундарних амина, а они су пак потентнији од терцијарних амина. Код секундарних амина активност се смањује уколико се повећава дужина амино супституената. Већи N-супституенти имају малу психостимулативну активност или је уопште не поседују.

Централни стимуланси - *SAR* деривата амфетамина

- **α -супституенти**

- Замена α -метил групе α -етил или α -пропил групом доводи до смањења или губитка централне стимулативне активности. Присуство α -метил групе у амфетамину ствара хирални центар, тако да је амфетамин присутан у облику пара оптичких изомера. S(+)-изомер је потентнији од R(-)-изомера.

- **β -супституенти**

- β -хидроксилација амфетамина или метамфетамина доводи до стварања новог хиралног центра, али и до смањења централног стимулативног дејства.

Централни стимуланси - Клиничка примена

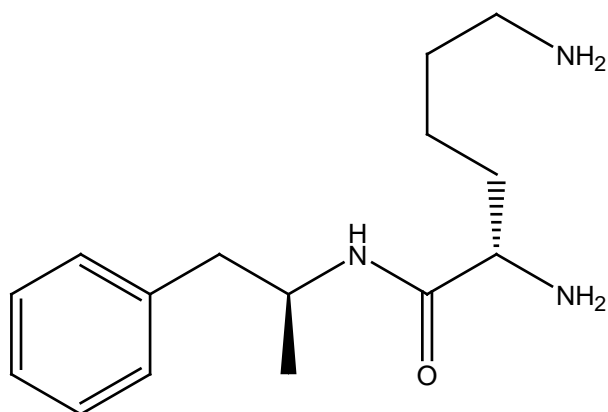
- Иако се фенилизопропиламини углавном злоупотребљавају, нека једињења из ове групе су одобрена за клиничку примену.
- Ефедрин (а касније и фенилпропаноламин) и амфетамин су били први лекови који су се користили за лечење гојазности.
- Кофеин се такође користио у третману гојазности, а када се користи у комбинацији са ефедрином (или амфетамином) долази до појачања њиховог ефекта.
 - Међутим, студије показују да је комбинована примена ефедрина и кофеина повезана са повећаним ризиком за настанак психијатријских и кардиоваскуларних нежељених дејстава, као и нежељених дејстава на нивоу аутономног нервног система.
- Лекови који смањују апетит су диетилпропион, фенметразин и фентермин.

Централни стимуланси - Клиничка примена

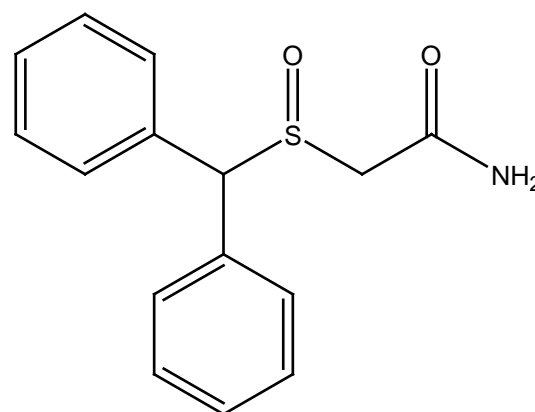
- Због значајног активирања понашања (узбуђење, будност и моторна активност) изазваног психостимулансима, њихова примена има главну улогу у лечењу нарколепсије.
- Најчешће се користе метилфенидат и амфетамин, док се ређе примењују метамфетамин и кофеин.
- Комбинација соли амфетамина (једнаке количине (+)-амфетамин сахарата, (+)-амфетамин сулфата, (±)-амфетамин аспартата и (±)-амфетамин сулфата) одобрена је 1996. године најпре за лечење поремећаја пажње са хиперактивношћу (ADHD), али се користи и за лечење нарколепсије.

Централни стимуланси - Клиничка примена

- Лиздексамфетамин је (+)-амфетамин ацилован са *N*-(*L*)-лизинил групом. Прекурзор је који се *in vivo* споро хидролизује до (+)-амфетамина. Корисит се за лечење ADHD.
- У новије лекове за терапију нарколепсије спада модафинил који доводи до повећане будности без изазивања узбуђења, за разлику од осталих стимуланаса. Такође је одобрен и за лечење синдрома опструктивне "sleep apnea"-е/хипопнее.



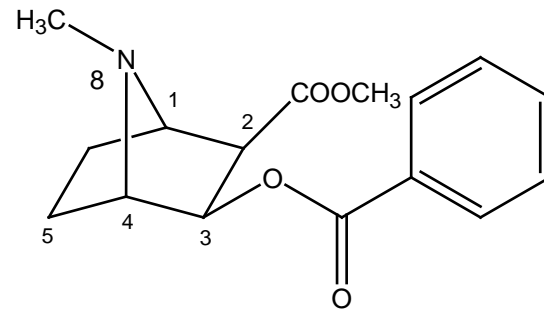
лиздексамфетамин



модафинил

Централни стимуланси - деривати кокаина

- Кокаин је 2*R*-карбометокси-3*S*-бензилокси-1*R*-тропан. Налази се у различитим биљкама, нарочито у врсти *Erythroxylon coca*.
- Поседује вазоконстрикторно деловање и локални је анестетик. Он блокира преузимање норепинефрина, серотонина и допамина.
- Послужио је као основа за развој локалних анестетика и антагониста 5-HT₃ рецептора.
- Коришћен је у терапијске сврхе али је, касније, замењен амфетамином.



кокаин

Централни стимуланси - SAR деривата кокаина

- Везивање кокаинских аналога зависи од конфигурације, супституције на угљениковим атомима у положају 3 и 9, супституције на азотовом атому у положају 8, као и од стереохемије на угљениковом атому у положају 9. Промена конфигурације може смањити активност.
- Угљеников атом у положају 2: епимеризација од β до α једињења смањује активност 30-200 пута, а хидролиза естра до киселине чак и више од 1500 пута.
- Иако је естарска функционална група важна, метил група може бити замењена другим супституентима (нпр. фенил или бензил) са малим утицајем на дејство.
- Атом азота је оптималан за активност. Замена метил групе на атому азота у положају 8 неким другим супституентима, као што су мале алкил или бензил групе, има мали утицај на смањење активности, док кватернизација или ациловање (норкокаина) смањује активност 33 и 111 пута.

Централни стимуланси - деривати кокаина

- Метилфенидат је дериват кокаина који се користи за лечење ADHD и нарколепсије (ређе).
- Поседује два хирална центра, тако да постоји у облику четири изомера: *трео* и *еритро* парови изомера.
- За психостимулативно деловање метилфенидата заслужан је *трео* пар изомера.
- Метилфенидат блокира преузимање норепинефрина и допамина, али је потентнији као инхибитор преузимања норепинефрина него допамина.

метилфенидат

