



## INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Farmaceutická chemie I.

2. rok studia

**Neuroleptika - antipsychotika.**

Doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

Neuroleptika = antipsychotika = „velké trankvilizéry“: léčiva k terapii, resp.  
potlačování příznaků schizofrenních psychóz

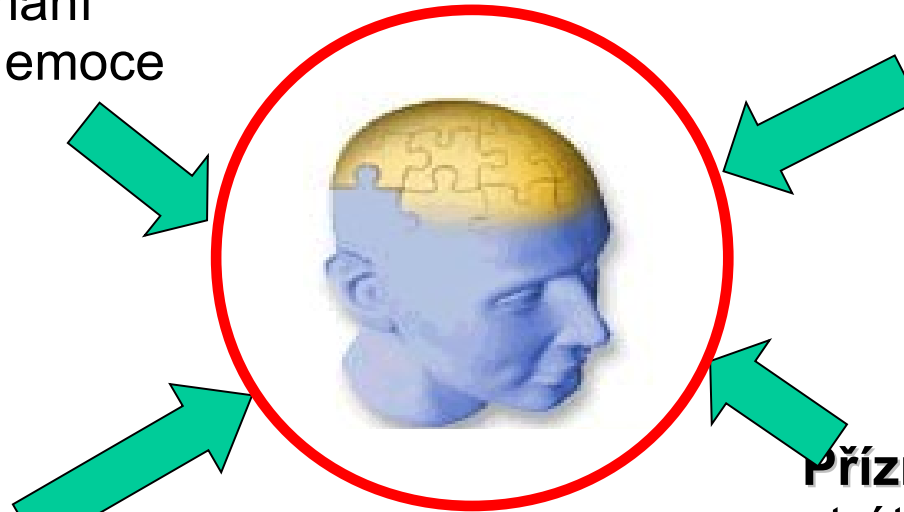
# Schizofrenie: příznaky

## **Pozitivní symptomy:**

halucinace  
bludy (např. pronásledování)  
neuspořádané myšlení  
poruchy vnímání  
neadekvátní emoce

## **Negativní symptomy**

otupělé emoce  
anhedonie  
nedostatek pocitů



**Poznávání**  
nové učení  
paměť

## **Příznaky týkající se nálady**

ztráta motivace  
stranění se společnosti  
ponoření do sebe  
demoralizace  
sebevražda

## Historická a alternativní terapie schizofrenie

- inzulinové koma
- elektokonvulze
- prefrontální lobotomie
  - Egas Moniz, 50 000 operací, 1935 Nobelova cena
  - pacienti klidnější, ale též neteční, apatičtí

## ► Prefrontal Lobotomy Procedure of Moniz and Lima

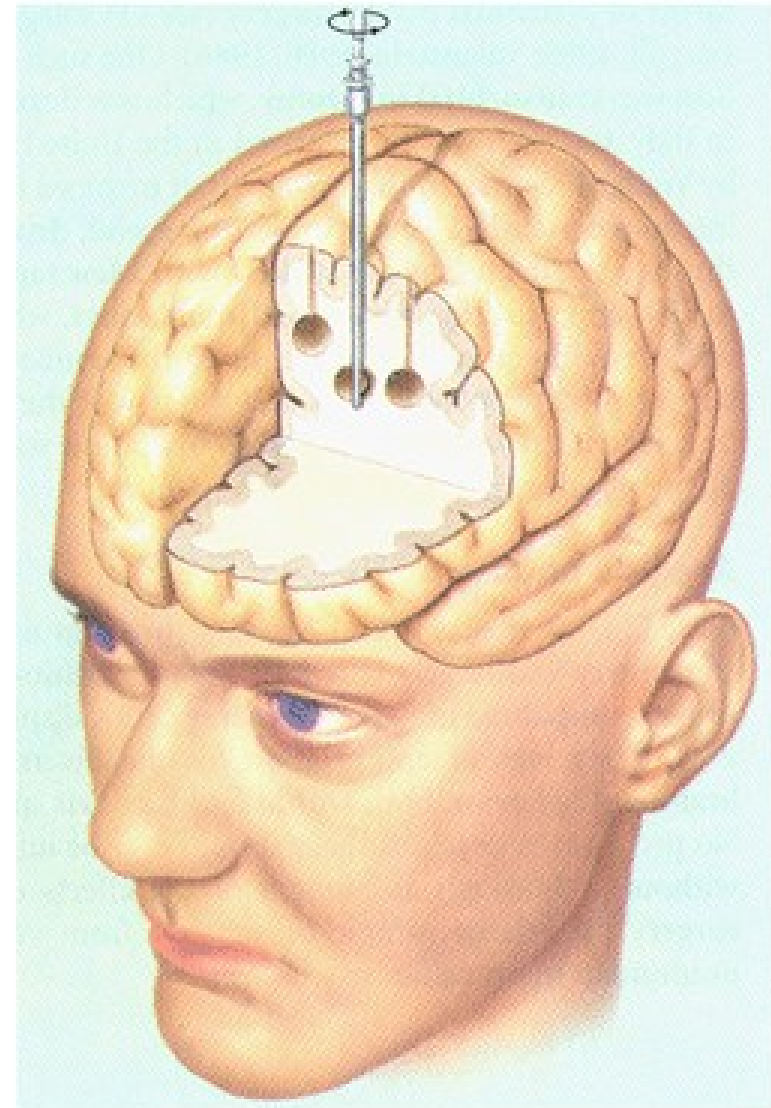
### The Prefrontal Lobotomy Procedure of Moniz and Lima



The leucotome was inserted 6 times into the patient's brain with the cutting wire retracted.



After each insertion the cutting wire was extruded and the leucotome rotated to cut out a core of tissue.



# Patofyziologie schizofrenie

## Hypotéza

## Farmakologický profil antipsychotik

**Dříve** Nadměrná dopaminerngní aktivita

Antagonisté D<sub>2</sub>-dopaminového receptoru

### Dnes

Obnovený zájem o roli serotoninu (5-HT)

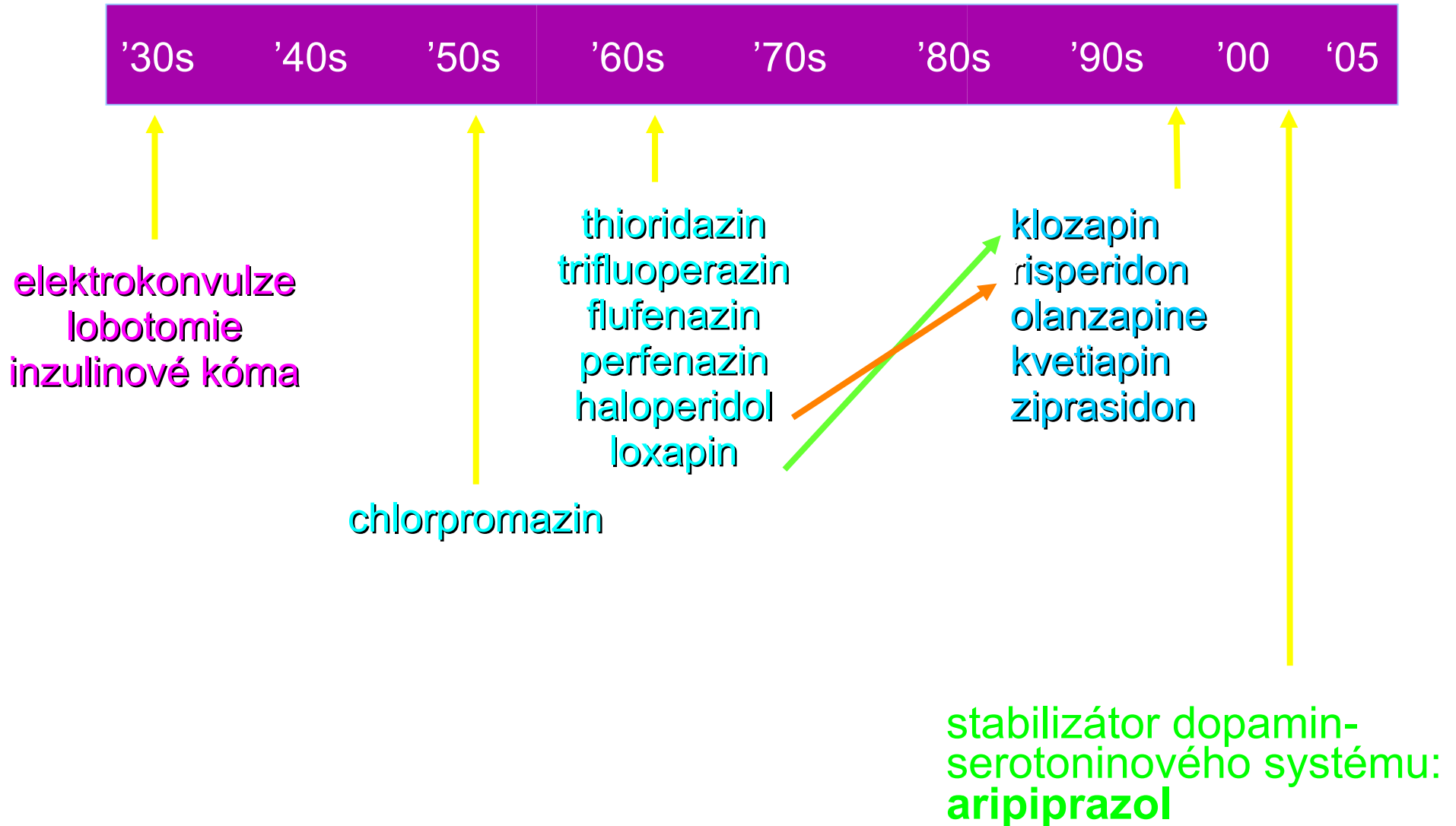
“Kombinovaní” 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> antagonisté

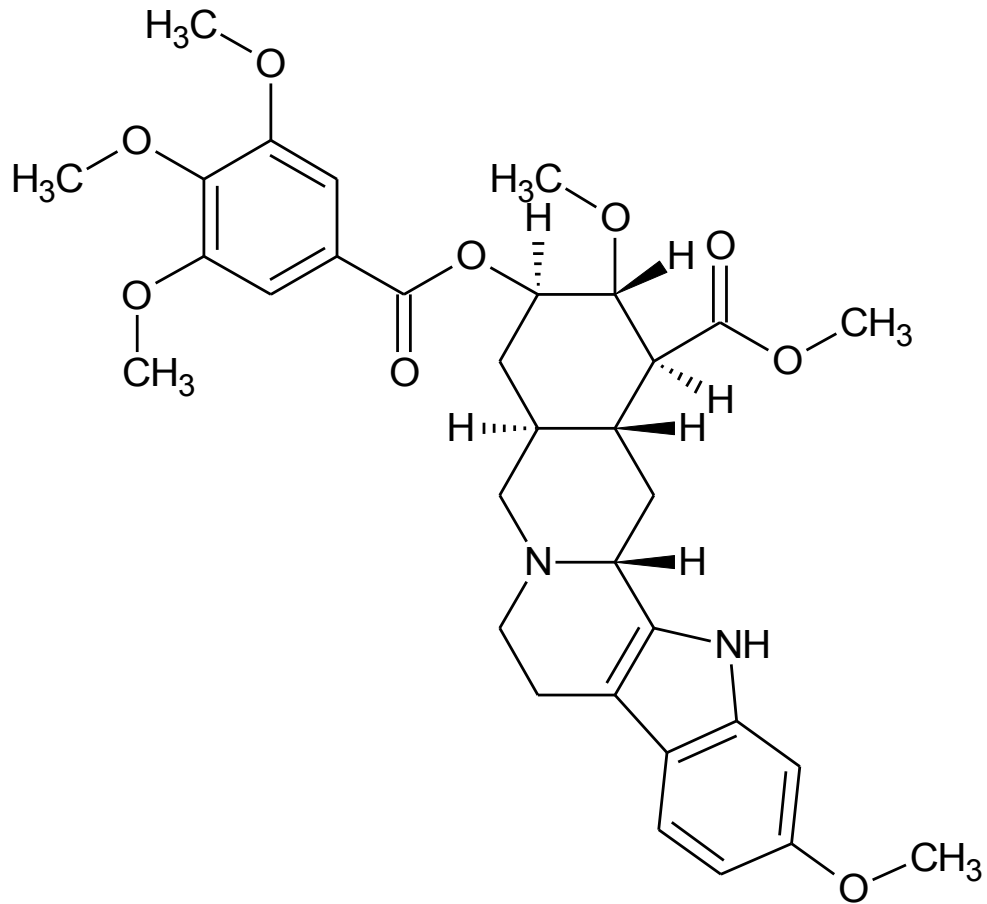
### Budoucnost

Nerovnováha v kortikální komunikaci a integraci kůra-mesencefalón, zahrnující různé neurotransmitery

selektivnější antagonisté  
smíšení agonisté/antagonisté  
analoga neuropeptidů

# Vývoj terapie psychóz





**reserpin**

- *Rauwolfia serpentina*
- inhibice vychytávání noradrenalinu do skladovacích vezikul  $\Rightarrow$  úbytek katecholaminů v centrálních i perif. zakončeních
- neuroleptikum
- antihypertenzivum
- vysoká toxicita



## „Typická“ antipsychotika

Fenothiaziny s nerozvětveným postranním aminopropanovým řetězcem

R = H      **promazin**

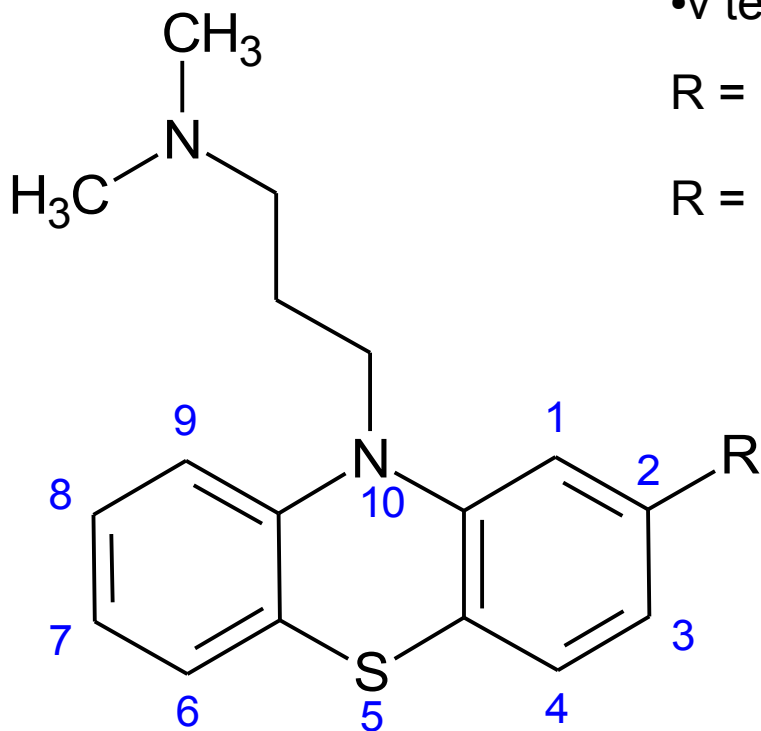
R = CH<sub>3</sub>      **chlorpromazin**    Plegomazin<sup>®</sup>

• Henri Labroit, fr. voj. chirurg: vyvolává „umělou hibernaci“

• v terapii od r. 1953

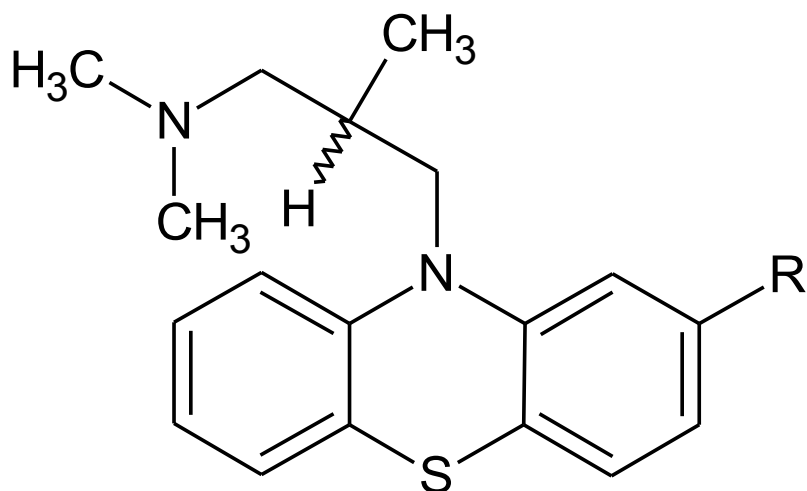
R = CF<sub>3</sub>      **triflupromazin**

R = CH<sub>3</sub>CO      **acepromazin**



H. Labroit

## Fenothiaziny s rozvětveným postranním aminoalkanovým řetězcem



R = H

**alimentazin**

R = C≡N

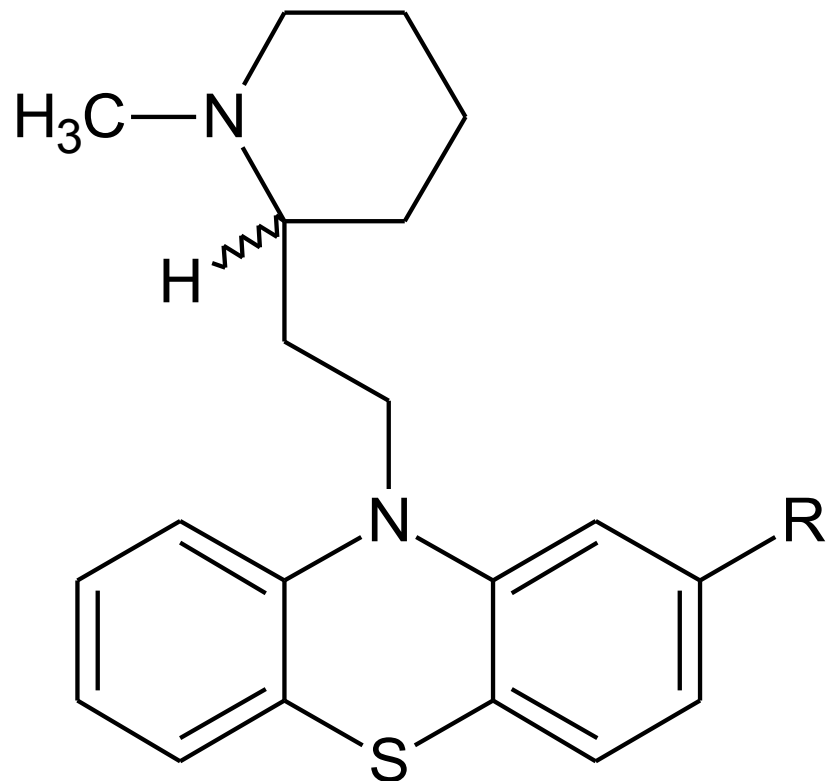
**cyamemazin**

R = OCH<sub>3</sub>; R-(-)

**levomepromazin**

Tisercin<sup>®</sup>

## Fenothiaziny s 2-(piperidin-2-yl)ethylovým postranním řetězcem

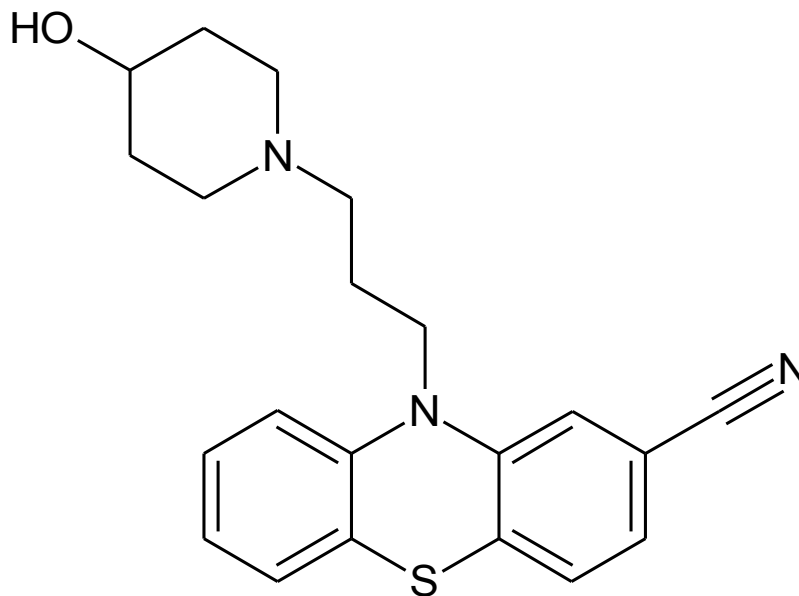


R = CH<sub>3</sub>S    **thioridazin**

•též antimikrob. účinky: *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*

R = CH<sub>3</sub>SO    **mesoridazin**

## Fenothiaziny s 3-(piperidin-1-yl)propylovým postranním řetězcem

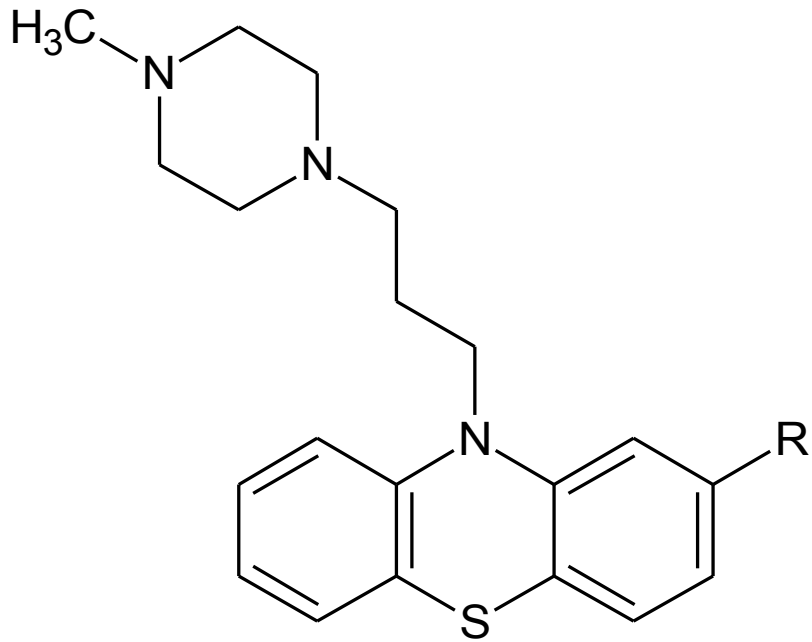


### **periciazin**

syn. propericiazin

- NÚ: hypersenzitivita vizuálního vnímání

Perazinová řada: fenothiaziny s 3-(piperazin-1-yl)propylovým postranním řetězcem

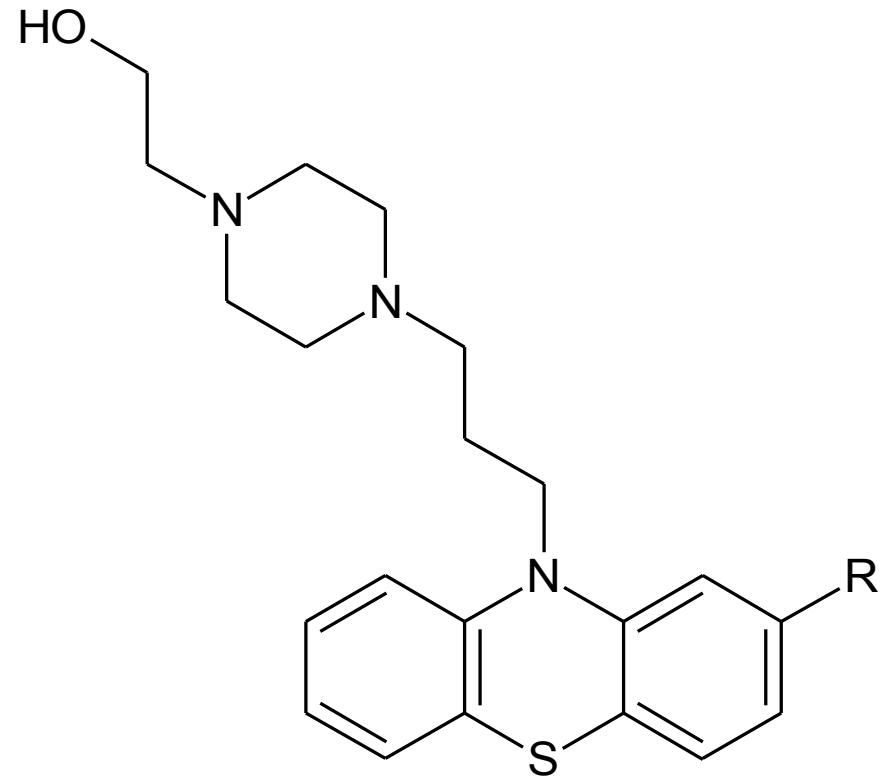


R = H

**perazin**

R = CF<sub>3</sub>

**trifluperazin**



R = Cl

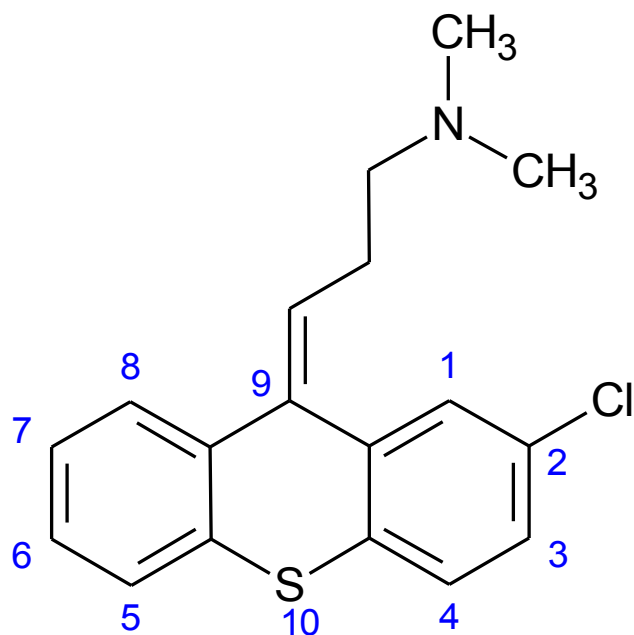
**perfenazin**

R = CF<sub>3</sub>

**flufenazin** Moditen Depot<sup>®</sup>

inj. sol.

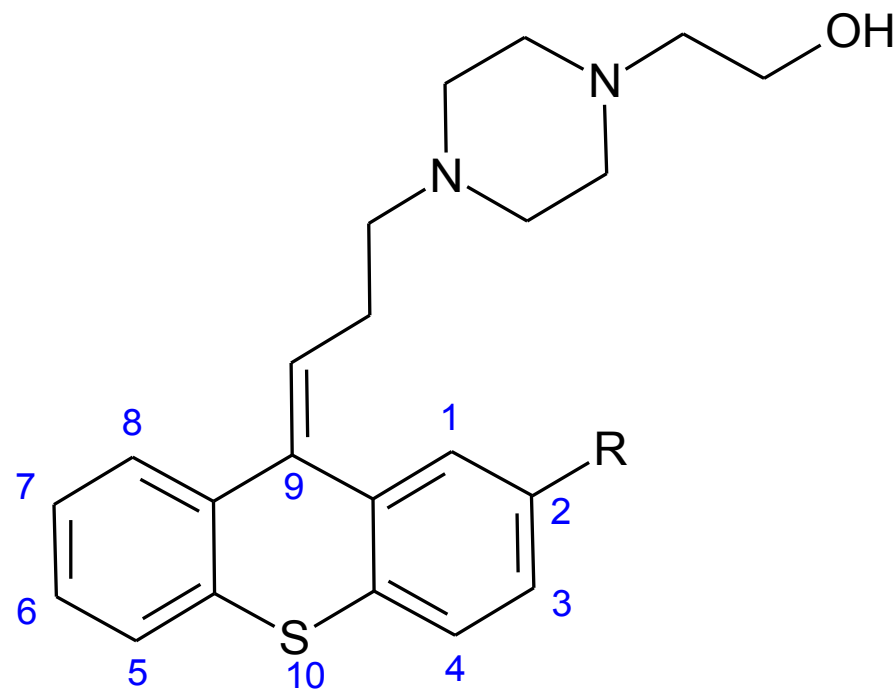
## Thioxantheny: izosterní analoga fenothiazinů



### **chlorprothixen**

•Z-izomer

Chlorprothixen Léčiva<sup>®</sup>



R = Cl

•směs *E/Z*: **klopentixol**

•Z-izomer: **zuklopentixol** Cisordinol<sup>®</sup>

R = CF<sub>3</sub>      **flupentixol** Fluanxol<sup>®</sup>

•směs *E/Z*

## Vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR) fenothiazinů a thioxanthenů

### 1. spojovací řetězec mezi N(10) a bazickým substituentem:

- optimální propyl; látky s butylem téměř neaktivní, ethyl  $\Rightarrow$  antihistaminová aktivita
- jakýkoliv substituent v pol. 1 postranního alkylu snižuje aktivitu
- methyl nebo fenyl v pol. 2 aktivitu nesnižují, větší alifatické substituenty ano
- v pol. 3 je možno provést beze ztráty aktivity celou řadu substitucí; bazický N je často součástí kruhu

### 2. substituent v pol. 2

- nejvyšší efekt spojen s elektronakceptorovými lipofilními substituenty (-Cl,  $-\text{CF}_3$ , -CN), aktivita roste s lipofilitou a elektronakceptorovými vlastnostmi; elektrondor. subst. ( $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ) aktivitu snižují

### 3. tricyklické jádro

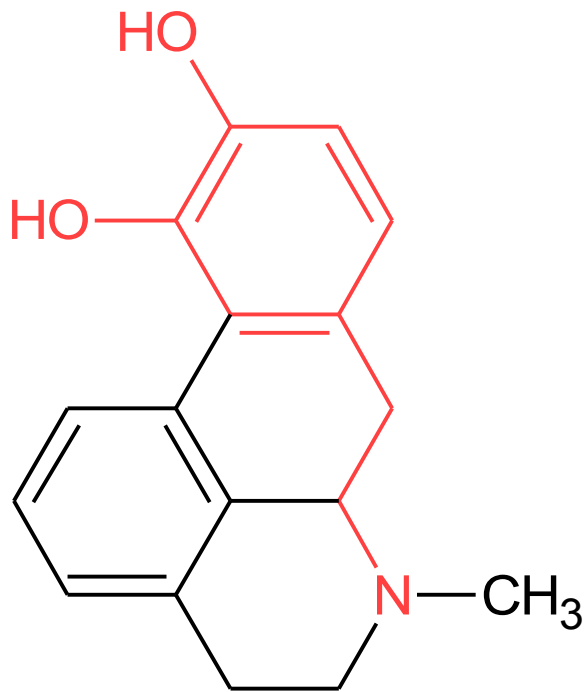
- disubstituce snižuje aktivitu, otevřením kruhu aktivita zcela mizí
- náhrada S za C, O, Se aj. snižuje aktivitu; náhrada N(10) snižuje aktivitu s výjimkou náhrady alkyliden substituovaným C ( $\Rightarrow$  thioxantheny)
- při izosterní náhradě C(2) za N aktivita zachována ( $\Rightarrow$  2-azafenothiaziny)
- u thioxanthenů mají vyšší aktivitu látky se Z- uspořádáním na dvojně vazbě vycházející z C(9)

### 4. modifikace aminoskupiny postranního řetězce

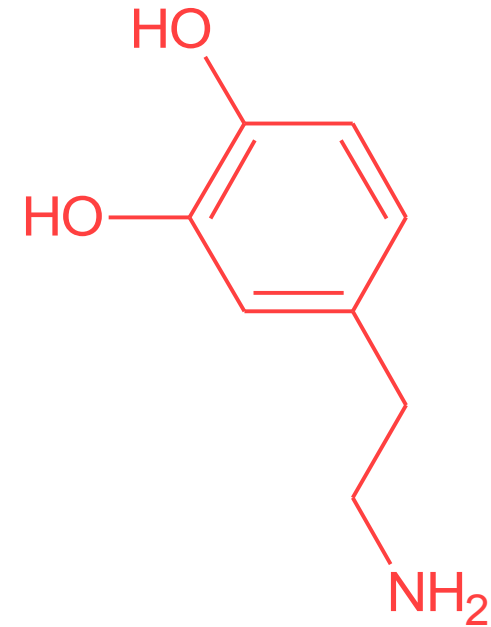
- nejvyšší aktivitu mají terciární aminy ( $\text{pK}_a$  8-10)
- methyly na dusíku vedou k vyšší aktivitě než větší alkyly; receptor je dlouhý a úzký, což dokazuje tolerance fenylu v pol. 2 řetězce
- aminoskupina může být částí cyklu; k použitelným cyklickým substituentům patří pyrrolidin, piperidin a piperazin; látky s piperazinem jsou nejaktivnější

## Mechanismus účinku tricyklických neuroleptik

- reverzibilní blokáda  $D_2$ -subtypu dopaminového receptoru
- prokázána závislost mezi antagonismem neuroleptik vůči dopaminovému agonistovi apomorfinu (vytěsňování apomorfinu z receptoru) a akumulací dopaminu v mozku



apomorfin

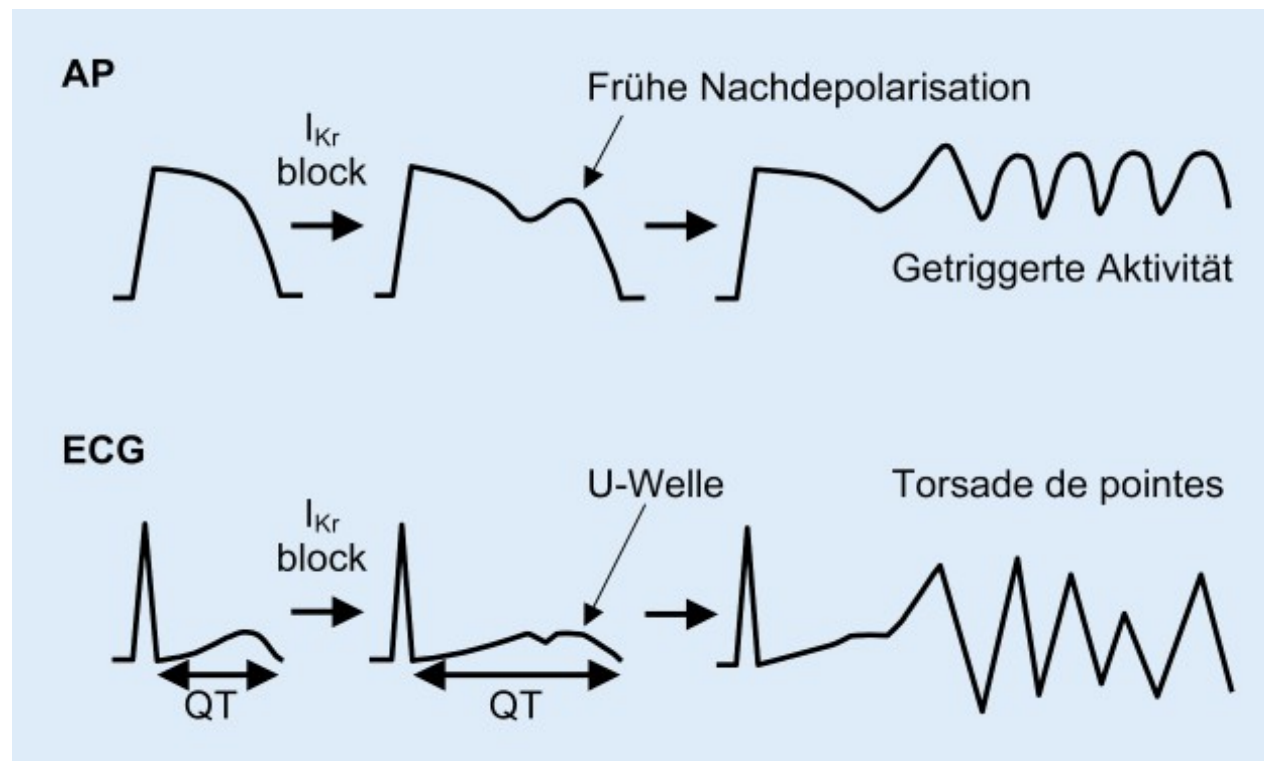


dopamin



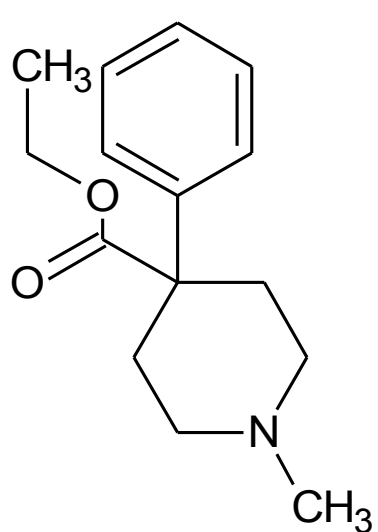
## Nežádoucí účinky fenothiazinů a thioxanthenů

- Parkinsonský = extrapyramidový syndrom – způsoben rel. nadbytkem acetylcholinu v CNS oproti dopaminu
- kardiovaskulár: dysrytmie typu Torsade de pointes (TdP; dosl. „svazek špiček“) - prodloužení QT-intervalu na EKG v důsledku blokády  $K^+$ -kanálů – může vést k zástavě srdce a náhlé smrti (nejvíce thioridazin)
- „zesílené“ vidění (světla a barvy intenzivnější, předměty větší)

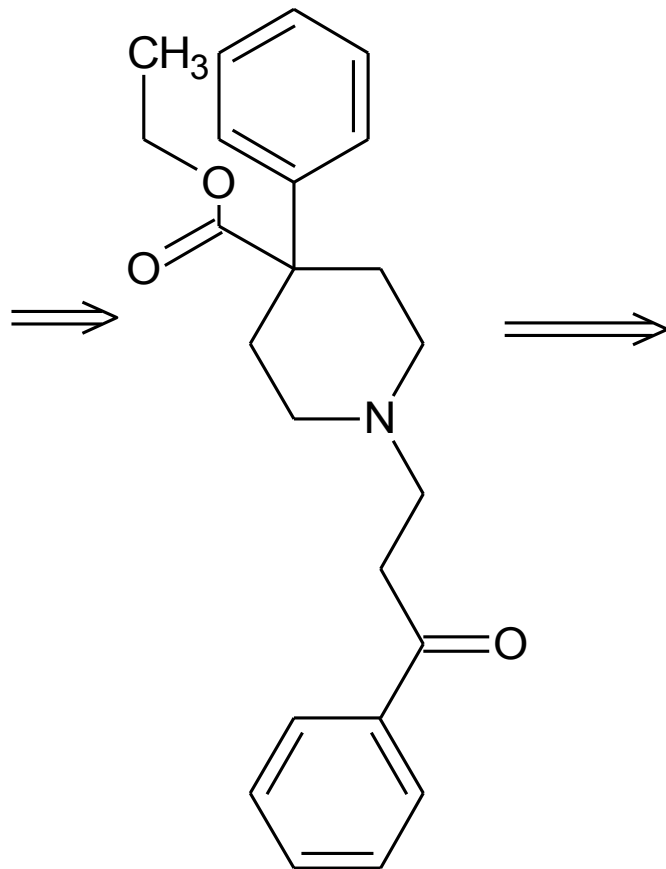


# „Typická“ neuroleptika: butyrofenony a difenylbutylpiperidiny

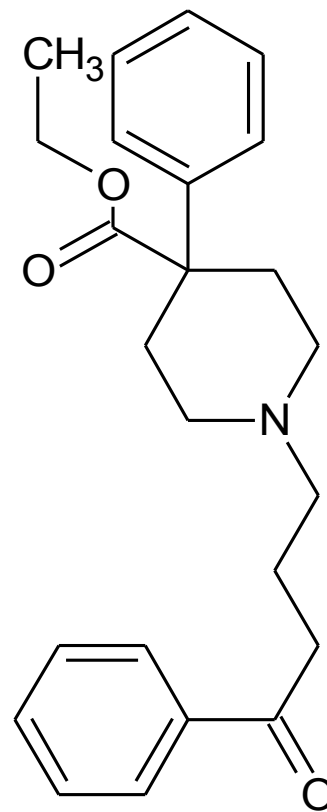
## Vznik butyrofenonů



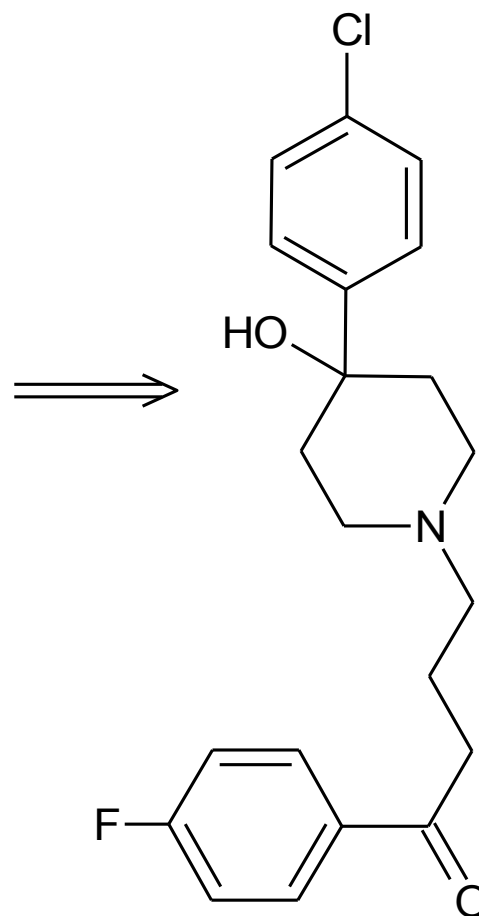
pethidin  
analgetikum-anodynum



propiofenonový analog  
pethidinu  
•analgeticky 200x  
účinnější

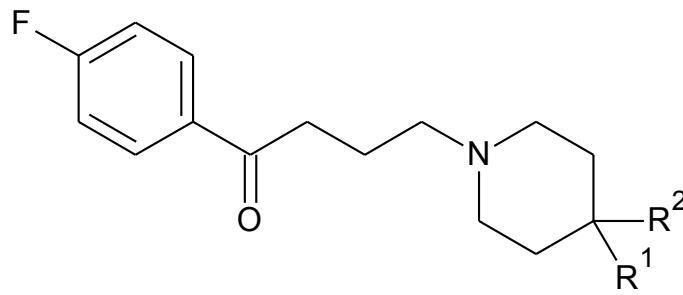


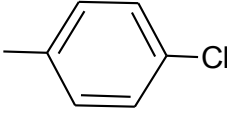
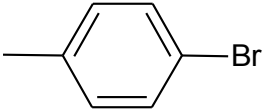
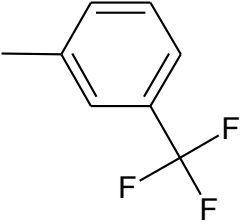
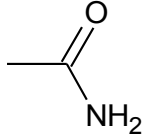
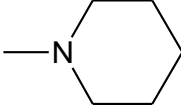
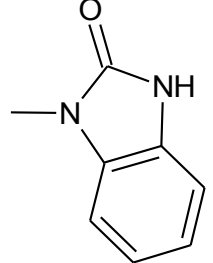
butyrofenonový  
analog pethidinu  
•analg. srovnatelný  
s meperidinem, jiné  
aktivity pod.  
chlorpromazinu



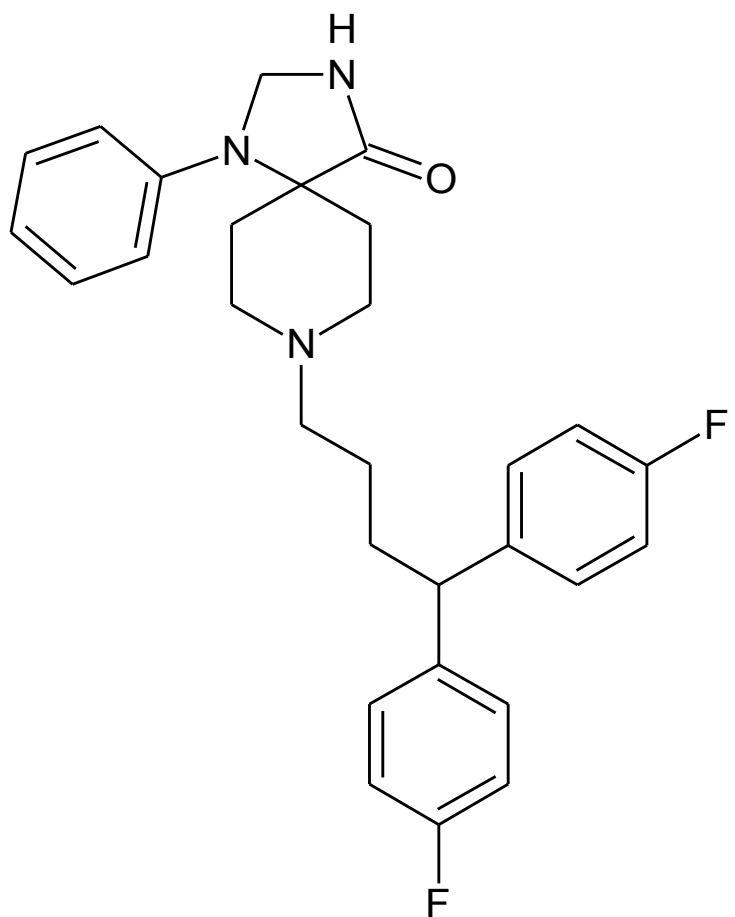
**haloperidol**  
•prototyp  
butyrofenonových  
antipsychotik  
•10x účinnější  
než  
chlorpromazin

# Butyrofenony

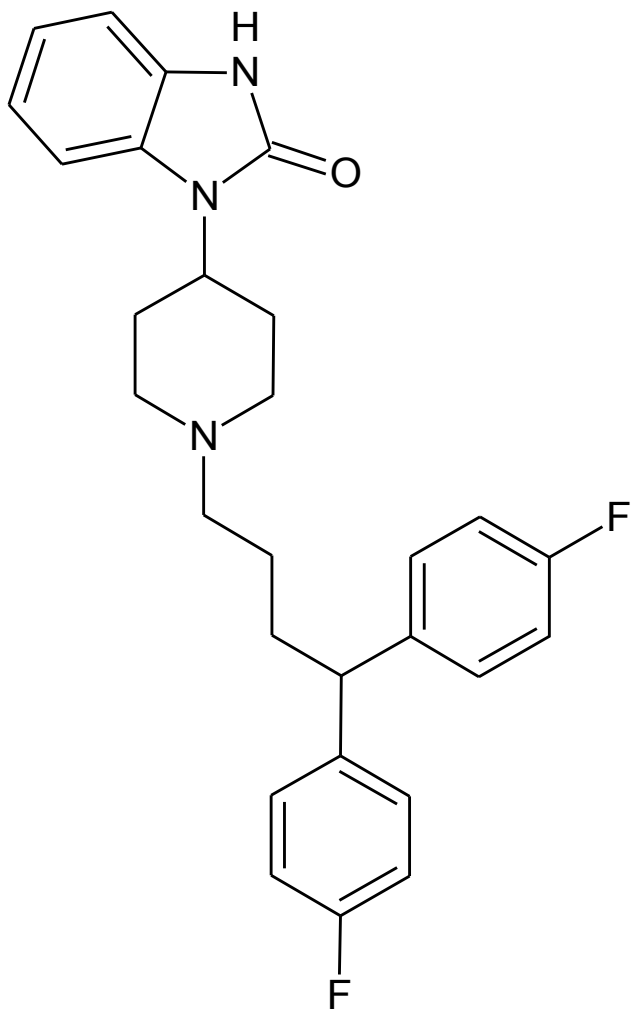


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	INN	LP
OH	CH <sub>3</sub>	<b>melperon</b>	Buronil
OH		<b>haloperidol</b>	Haloperidol Richter
OH		<b>bromperidol</b>	
OH		<b>trifluorperidol</b>	
		<b>pipamperon</b>	
H		<b>benperidol</b>	

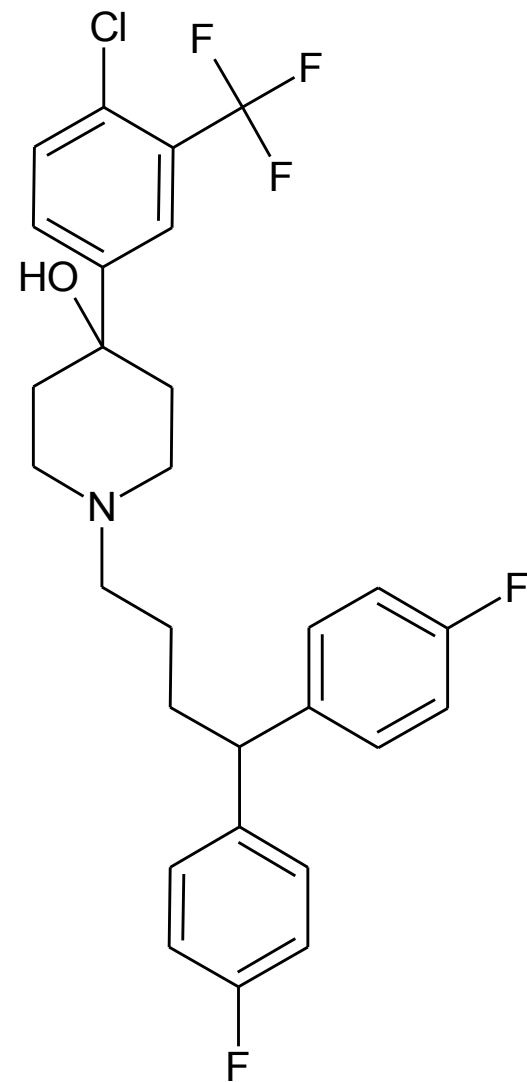
Difenylobutylpiperidiny



**fluspirilen**



**pimozid**



**penfluridol**

## Butyrofenony a difenylbutylpiperidiny

### Použití:

- léčba schizofrenie
- neuroleptanalgesie (neuroleptikum + opioidní analgetikum namísto celkové anestézie)

### Nežádoucí účinky:

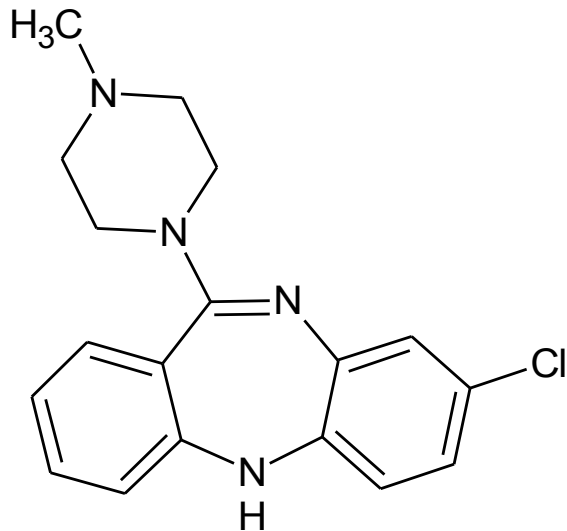
- podobné jako u fenothiazinů a thioxanthenů, není extrapyramidový syndrom

## „Atypická“ neuroleptika

- kromě dopaminergního ovlivňují i serotoninergní systém

Tricyklické sloučeniny

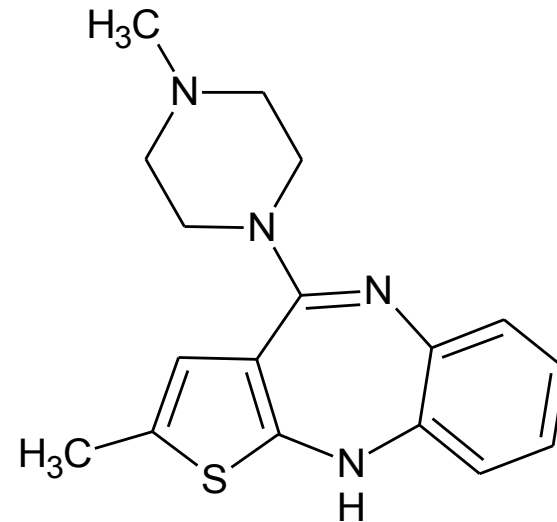
Orthokondenzované diazepiny



8-chlor-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5*H*-dibenz[*b,e*]  
[1,4]diazepin

**klozapin**

Closapin Desitin<sup>®</sup>, Leponex<sup>®</sup>



2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10*H*-thieno  
[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin

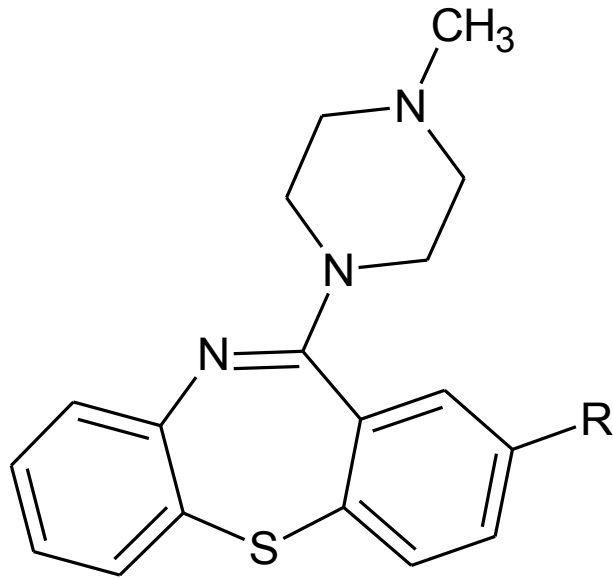
**MARTA = multi-acting receptor targeted antipsychotics**

**olanzapin**

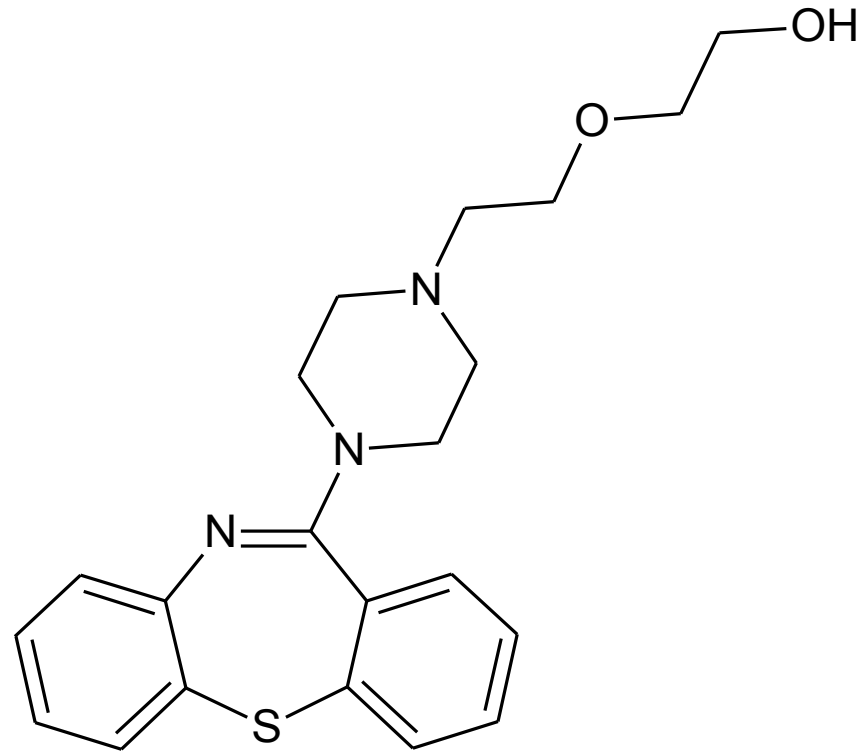
Zalasta<sup>®</sup>, Zyprexa<sup>®</sup> ...

Tricyklické sloučeniny  
Orthokondenzované thiazepiny

MARTA



R = Cl **klotiapin**  
R = -CH<sub>3</sub> **metiapin**

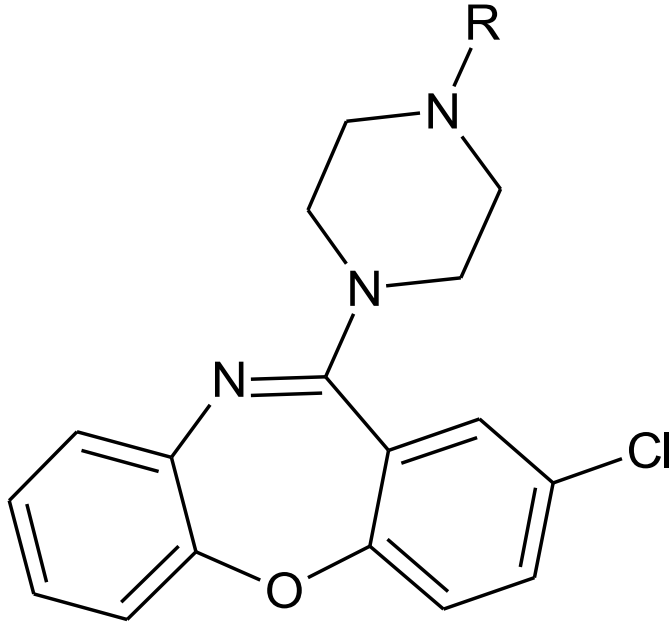


**kvetiapin**  
Derin<sup>®</sup>, Uxippra<sup>®</sup> ...

# Tricyklické sloučeniny

## Orthokondenzované tricyklické sloučeniny

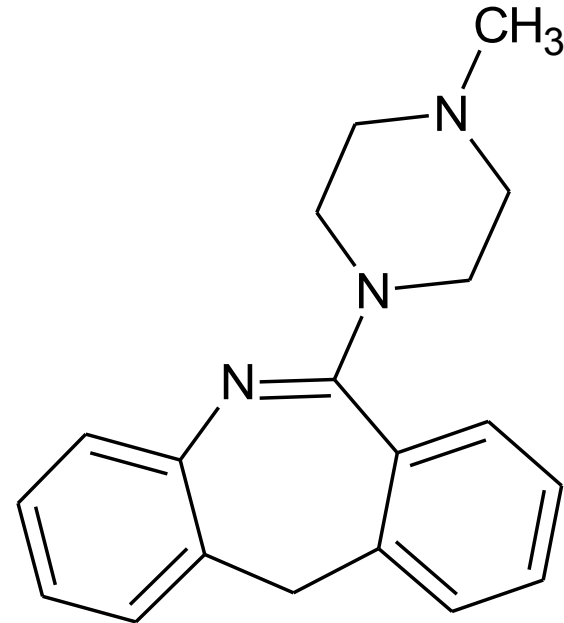
### MARTA



R = H **amoxapin**

R = CH<sub>3</sub> **loxapin**

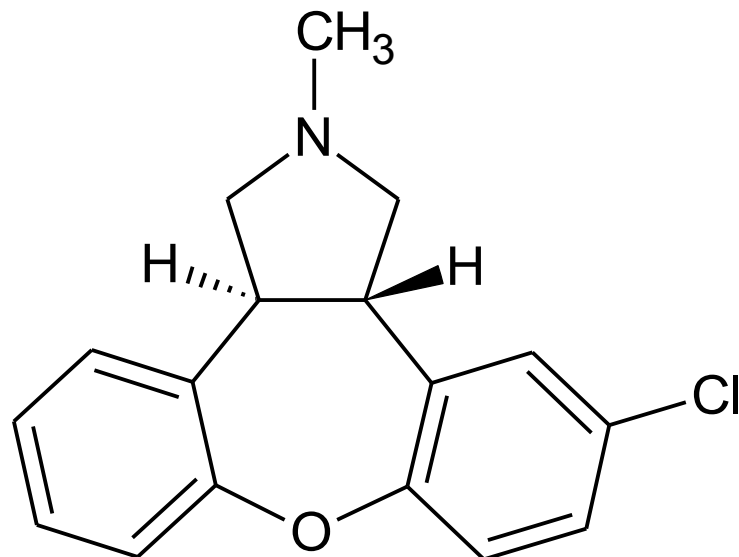
Adasuve ® inh. plv. dos.



**perlapin**



## Tetracyklické sloučeniny



*trans*-5-chlor-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz(2,3:6,7)oxepino(4,5-c)pyrrol

### **asenapin**

Sycrest® tbl. slg.

- inhibuje hlavně  $D_2$  a  $5HT_{2a}$  receptory
- léčba manické epizody u bipolární poruchy
- nízká biol. dostupnost z GIT, proto sublingválně

Mechanismus účinku tri-, popř. tetracyklických atyp. neuroleptik:

- serotoninoví antagonisté na 5-HT<sub>2A/2C</sub> subtypu receptorů
- silná afinita k dopaminovým receptorům, avšak slabá k D<sub>2</sub>

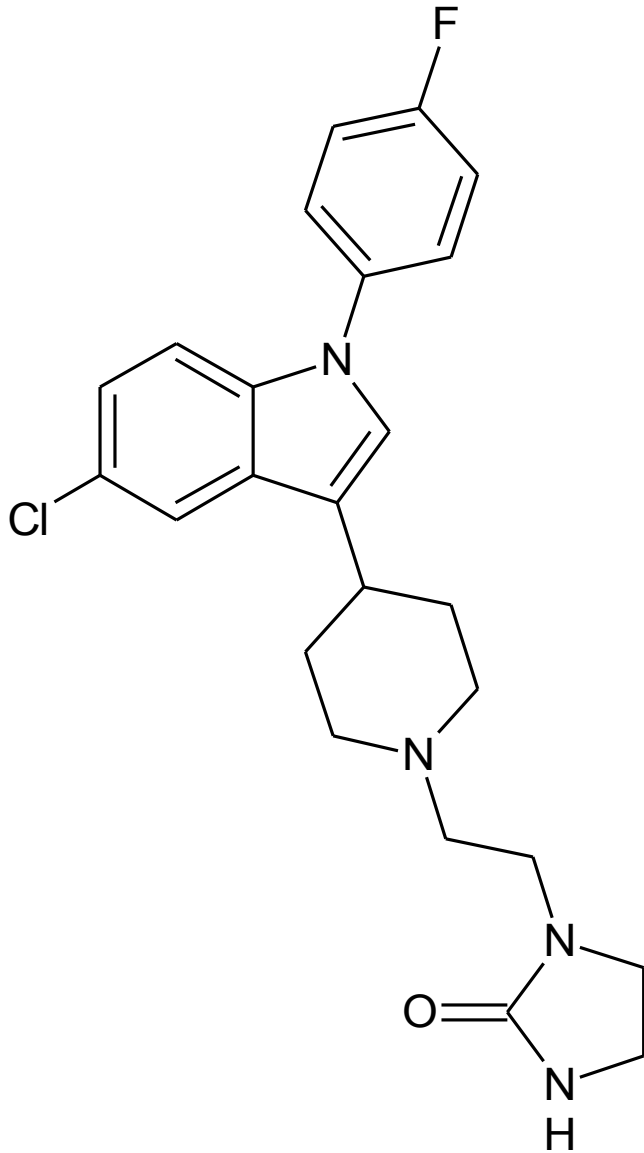
Nežádoucí účinky:

- agranulocytóza
- kardiovaskulár: ortostatická hypotenze, TdP dysrytmie

**MARTA = multi-acting receptor targeted antipsychotics**

- afinita k D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2a</sub>, 5HT<sub>2c</sub>, 5HT<sub>6</sub>, alfa<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> (...)

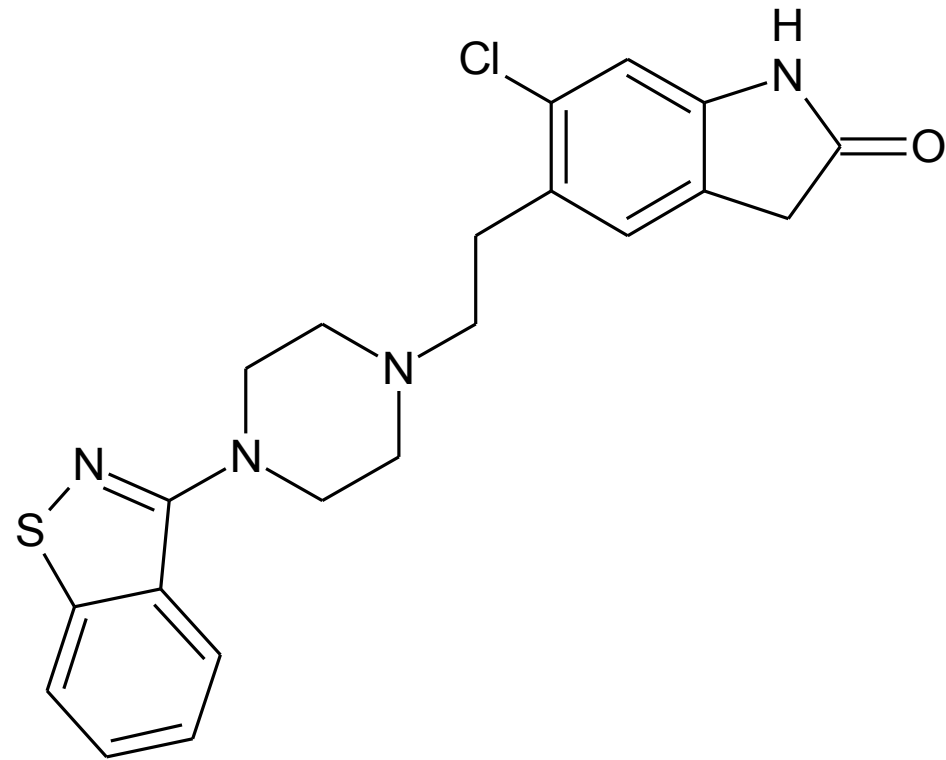
## Deriváty indolu



### **sertindol**

•antagonista 5-HT<sub>2</sub> a D<sub>2</sub>-rp.

Serdolect<sup>®</sup>



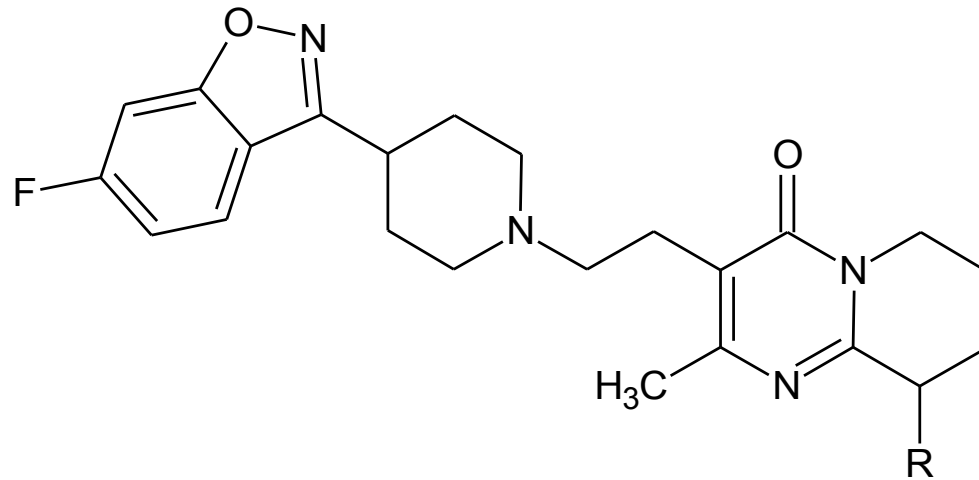
### **ziprasidon**

•D<sub>2</sub>-antagonista

•extrapyramidový syndrom se vyskytuje méně než u „typických“

Zeldox<sup>®</sup>, Zypsila<sup>®</sup> ...

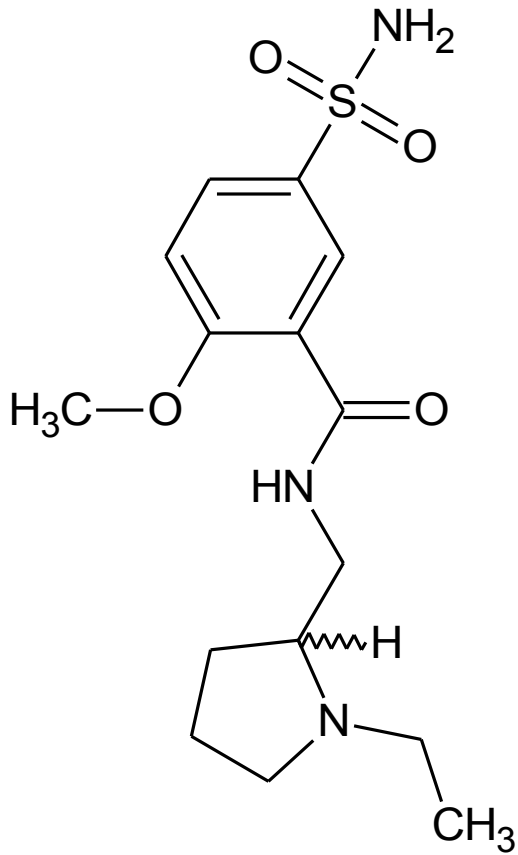
## Jiné struktury



R = H      **risperidon**      Ridoner<sup>®</sup>, Rigenin<sup>®</sup> ...  
R = OH      **paliperidon**      Invega<sup>®</sup>

- selektivně blokují D<sub>2</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptory
- potlačují pozitivní i negativní symptomy
- NÚ & toxicita: somnolence, změny EKG, změněné vnímání

## Deriváty benzamidů



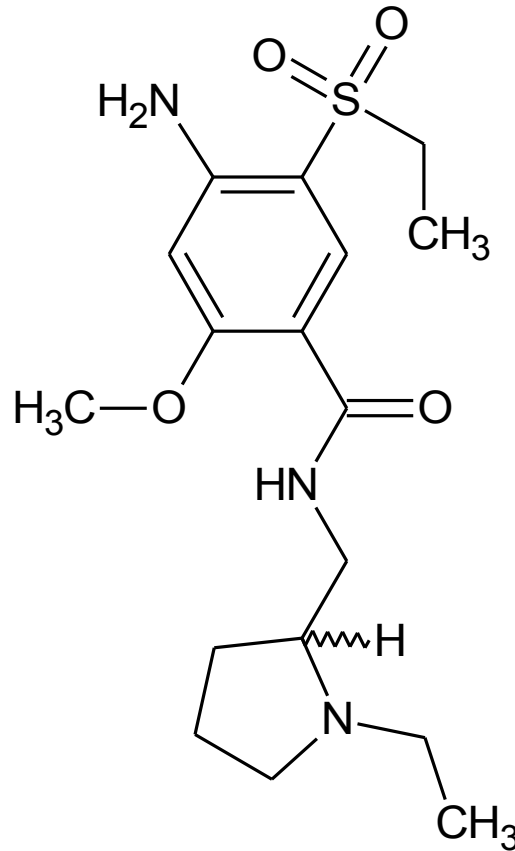
R,S-(±): **sulpirid**

Dogmatil<sup>®</sup>, Sulpirol<sup>®</sup> ...

- selektivní antagonistu D<sub>2</sub>-receptoru
- v nižších dávkách antidepresivum - inhibuje presynaptické D<sub>2</sub>-rp., ve

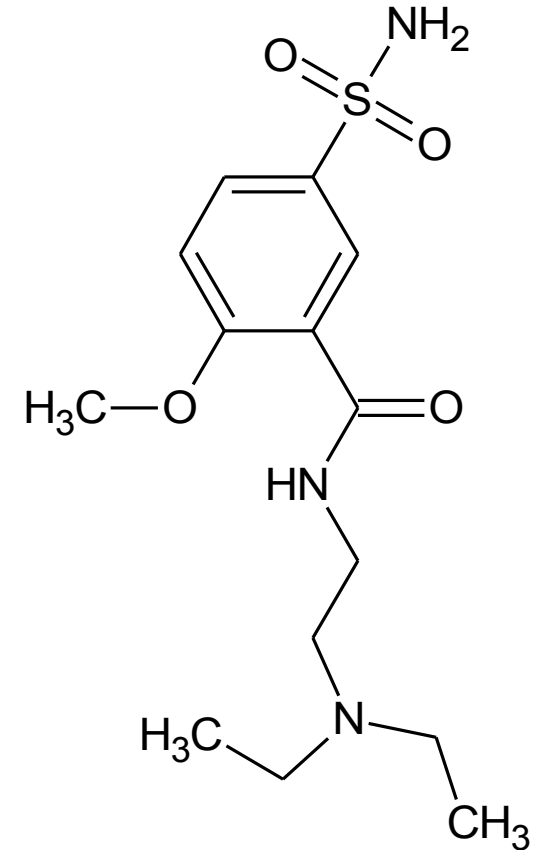
vyšších postsynaptické

S-(-): **levosulpirid**



**amisulprid**

Amilia<sup>®</sup>, Deniban<sup>®</sup> ...



**tiaprid**

Tiupra<sup>®</sup>, Tiapridal<sup>®</sup> ...