



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Farmaceutická chemie I.

2. rok studia

Posilovače kognitivních funkcí, psychostimulancia, halucinogeny

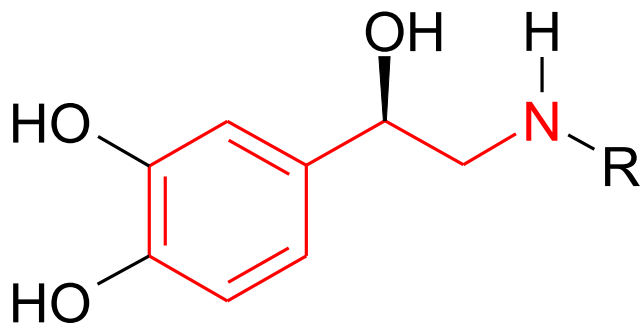
Doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

Psychostimulancia

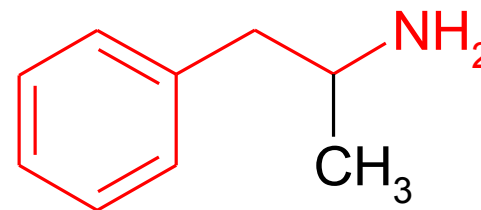
- látky stimulující psychické funkce
1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu
 2. Modafinil
 3. Purinové alkaloidy
 4. Látky s tropanovým skeletem

1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

- analoga přirozených katecholaminů



R = H
noradrenalin
R = CH₃
adrenalin



amfetamin

1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

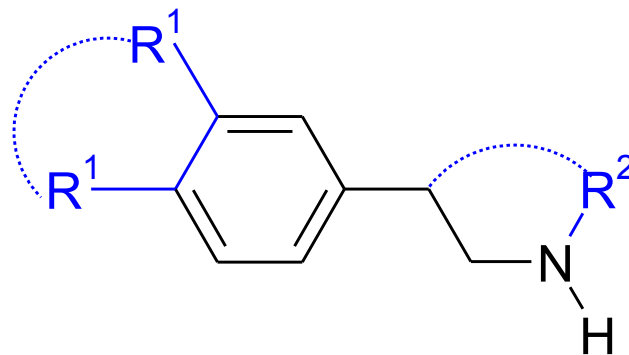
= nepřímá adrenergika – nepůsobí přímo na adrenergní receptory v mozku, ale inhibují zpětné vychytávání (reuptake) katecholaminů a/nebo ↑ jejich uvolňování z nervových zakončení; některá působí obdobně i v serotoninergním systému

- centrálně stimulující a anorektické účinky

- OH skupina v α -poloze vůči aromatickému cyklu zcela chybí nebo je O součástí cyklu (morfolin)

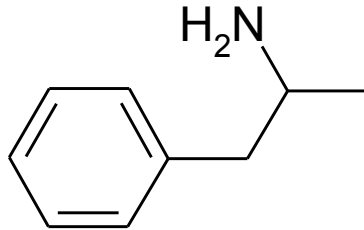
- OH skupiny na jádře chybí nebo jsou etherifikované

fenylethylaminové seskupení může být i součástí cyklu

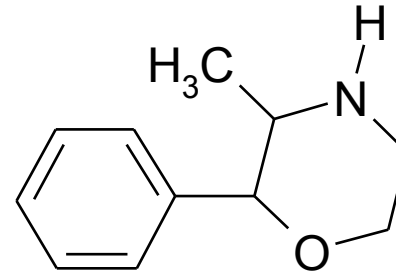


1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

Látky terapeuticky využívané



(R,S)-1-fenyl-2-aminopropan
amfetamin

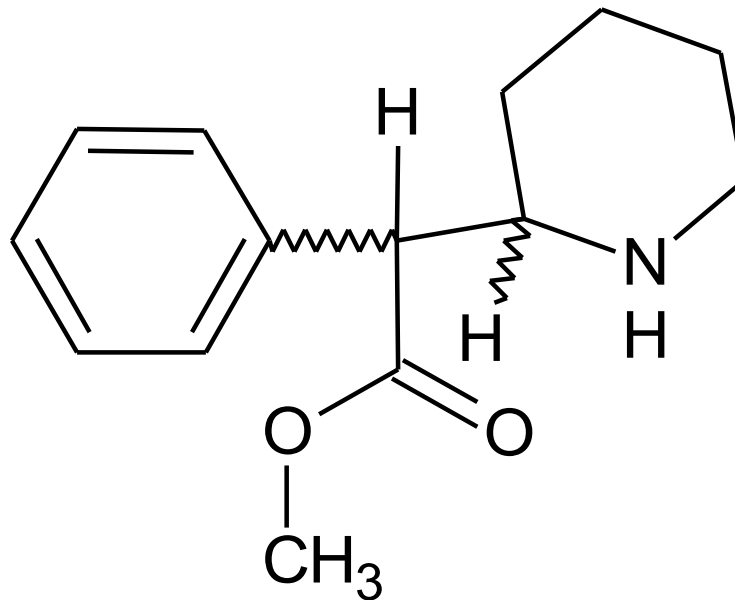


2-fenyl-3-methylmorfolin
fenmetrazin

- potlačení únavy, pocitu hladu a žízně, ↑ výkonnosti
- mobilizace energ. rezerv organismu
- indikace: narkolepsie, obezita (dnes obsolentní)
- předávkování: celkové vyčerpání, dehydratace, oběh. kolaps
- viz dále **centrálně působící anobezika (anorektika)**

1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

Látky terapeuticky využívané



methylfenidát

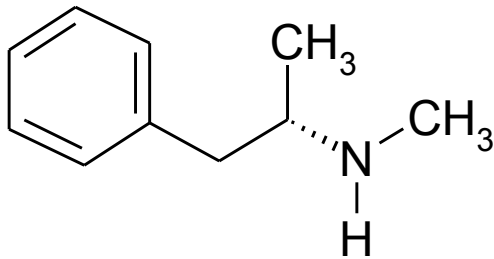
- pro lepší soustředění např. u dětí s některou z poruch autistického spektra
- kinetická porucha

Concerta ® , Ritalin ® , Medikinet ®

1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

Psychotropní látky amfetaminového typu

- patří mezi tzv. tvrdé drogy
- fyzická závislost



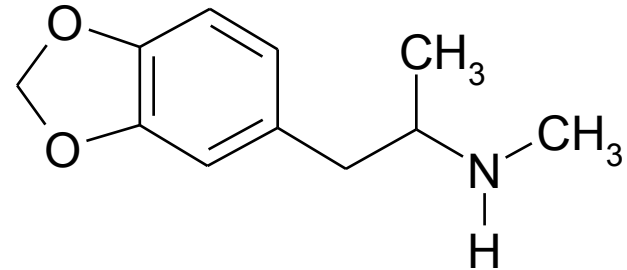
(S)-2-methylamino-1-fenylpropan

N-methylamfetamin

(S)-metamfetamin

syn. **pervitin**, perník (jako hydrochlorid pro i.v. aplikaci); speed, crank, crystal, crystal meth (báze pro i. nas. podání – i racemát)

• USA, ČR



2-(methylamino)-1-(3,4-methylenedioxyfenyl)propan

3,4-methylenedioxyamfetamin

extáze (ecstasy)

syn. MDMA, Adam, XTC, „E“

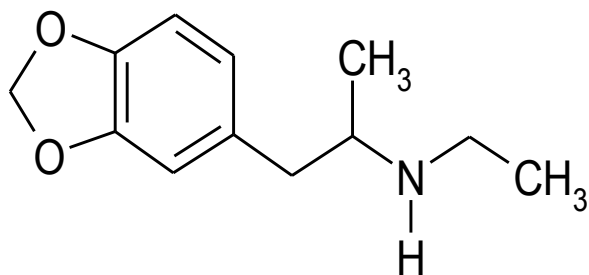
• tzv. taneční droga

• halucinogenní efekt (5HT_{2A} rp.)

• Evropa

1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

Psychotropní látky amfetaminového typu

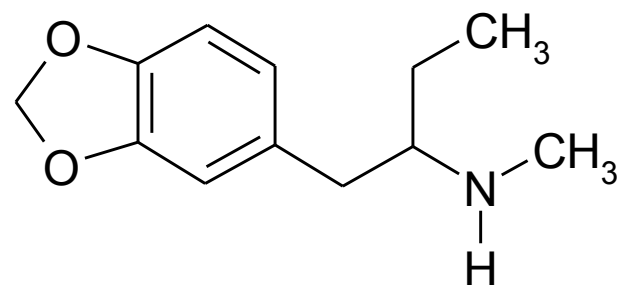


2-(ethylamino)-1-(3,4-methylenedioxyfenyl)propan

3,4-methylenedioxyetamfetamin

MDEA

syn. MDE, Eve



2-(methylamino)-1-(3,4-methylenedioxyfenyl)butan

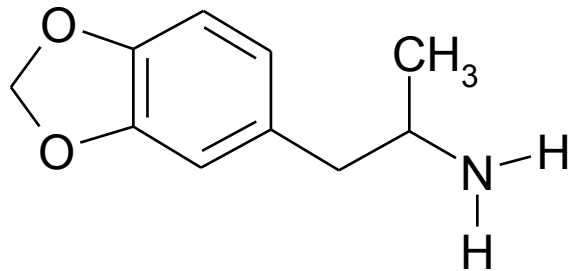
MBDB

syn. Eden, methyl J, MDP₂B

•Švédsko

1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

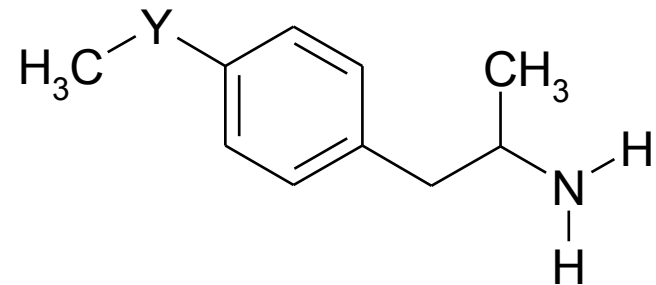
Psychotropní látky amfetaminového typu



2-amino-1-(3,4-methylenedioxyfenyl)propan

tenamfetamin

syn. MDA, love drug, love pill



Y = O

2-amino-1-(4-methoxyfenyl)propan

paramethoxyamfetamin

syn. PMA, 4-MA

Y = S

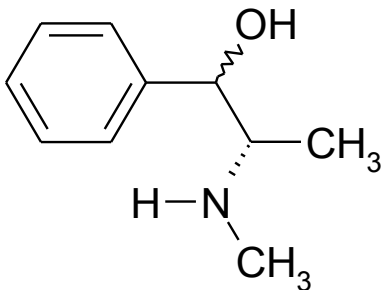
2-amino-1-(4-methylsulfanylfenyl)propan

4-methylthioamfetamin

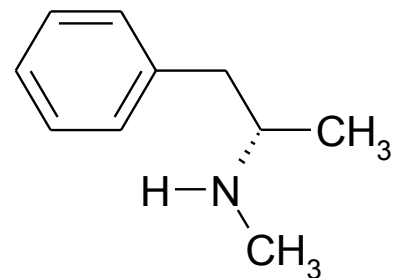
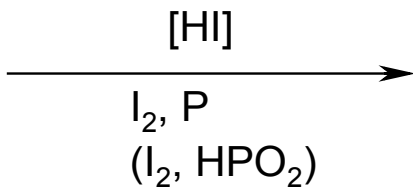
syn. 4-MTA

•NL, UK, D, AU od konce 90. let

Syntéza metamfetaminu



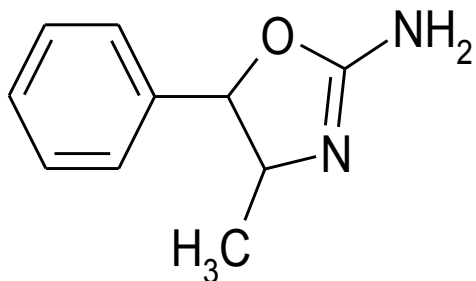
(1R nebo S,
2S)-1-fenyl-2-methylaminopropan
-1-ol
(-)-efedrin, (+)-pseudoefedrin



(S)-1-fenyl-2-methylaminopropan
(S)-metamfetamin

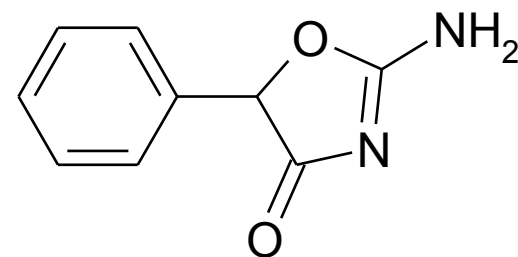
1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

Psychotropní látky – deriváty 3,4-dihydrooxazolu (2-oxazolinu)



2-amino-5-fenyl-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol

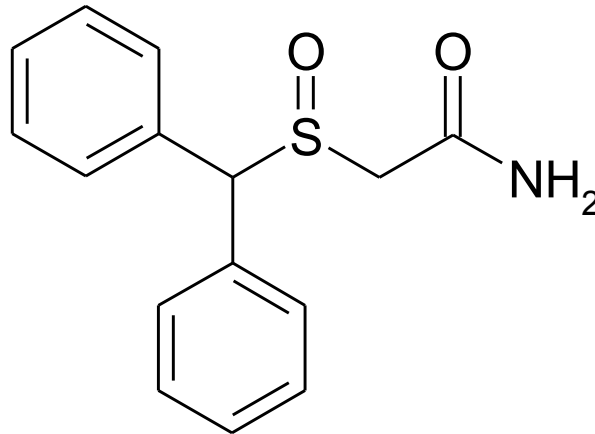
4-methylaminorex



2-amino-5-fenyl-1,3-oxazol-4(5H)-on

pemolin

2. Modafinil



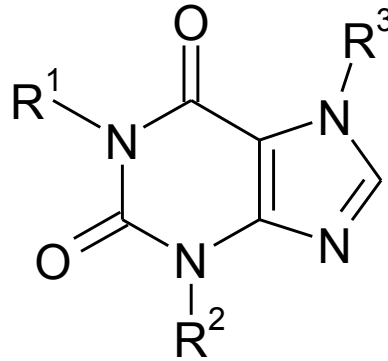
2-[(difenylmethyl)sulfinyl]acetamid

modafinil

- ↑ bdělost a bystrost během dne
- léčba narkolepsie a hypersomnie
- MÚ nejasný

Vigil® tbl.

3. Purinové alkaloidy = „methylxanthiny“



$R^1 = R^2 = R^3 = -\text{CH}_3$

kofein

$R^1 = R^2 = -\text{CH}_3, R^3 = -\text{H}$

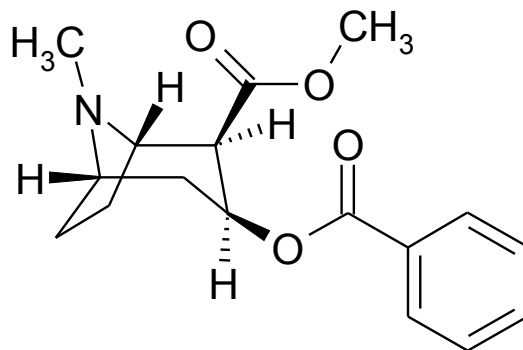
theofylin

$R^1 = -\text{H}, R^2 = R^3 = -\text{CH}_3$

theobromin

- výskyt v rostlinách (*Coffea*, *Camelia*, *Paulinia*, *Theobroma* ...)
- vyráběny většinou synteticky
- účinky psychostimulační (nejvýrazněji kofein), diuretické, bronchodilatační (nejvíce theofylin)
- MÚ: inhibice adenosinových receptorů A₁, inhibice fosfodiesterasy, uvolňování katecholaminů

4. Látky s tropanovým skeletem



methyl-(1S,2R,3S,5S)-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oktan-2-karboxylát
kokain

Cocaini hydrochloridum ČL 2009

- příprava z listů *Erythroxylon coca*
- inhibuje zpětné vychytávání katecholaminů ⇒ nepřímé α_1 -sympatomimetikum
- stimulace CNS, euforie; na periférii vasokonstrikce, ↑ TK
- silná psychická závislost
- lokálně-anestetická aktivita, občas používán v oftalmologii
- standard pro testování lok. anestetik na povrchově-anestetickou aktivitu

Látky posilující kognitivní funkce

≈nootropika, neuroanabolika

Kognitivní funkce: učení, chápání, řeč, úsudek

- zlepšují též pozornost a vigilitu vědomí
- používány při úbytku těchto funkcí v důsledku mozkové ischemie při traumatech a při demencích
- chemicky heterogenní skupina, možná řada mechanismů účinku

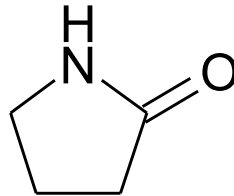
Rozdělení posilovačů kognitivních funkcí

1. Racetamy
2. Cholinergika
3. Deriváty fenoxalkanových kyselin
4. Látky jiných struktur, popř. MÚ

Látky posilující kognitivní funkce

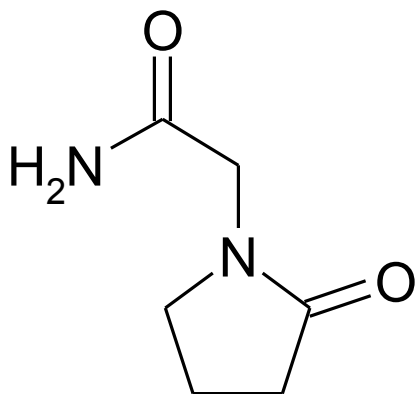
1. Racetamy

- obsahují fragment pyrrolidin-2-onu (γ -butyrolaktamu)



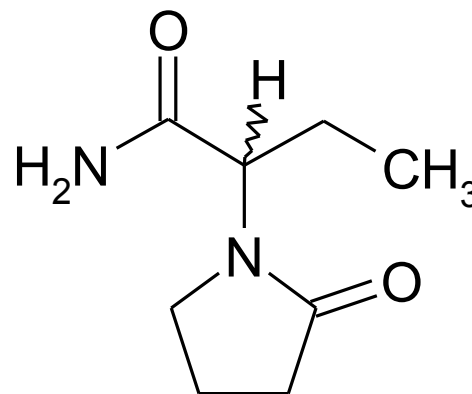
- ovlivňují glutamátovou neurotransmisi
- zvyšují utilizaci glukosy mozkovou tkání

Látky posilující kognitivní funkce
Racetamy



2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid
piracetam

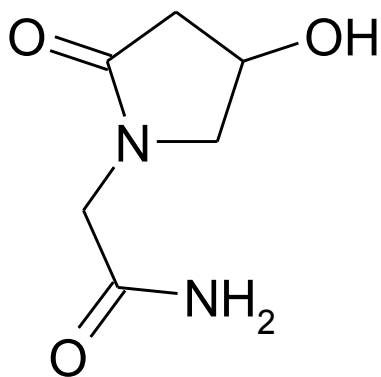
Geratam[®] tbl., Nootropil[®] tbl.,
Oikamid[®] cps., Kalicor[®] cps. ...



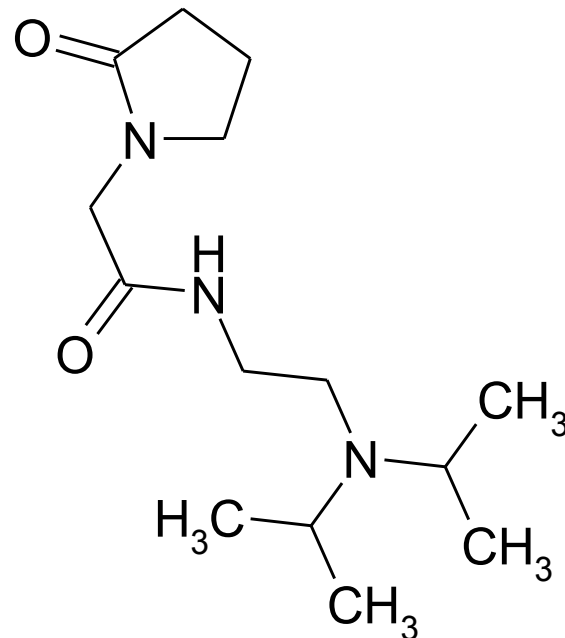
(R,S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamid
etiracetam – kognitivum

čistý (S)-(-)-izomer – **levetiracetam**
antiepileptikum - „lead compound“ nové skupiny
Keppra[®] tbl.

Látky posilující kognitivní funkce
Racetamy

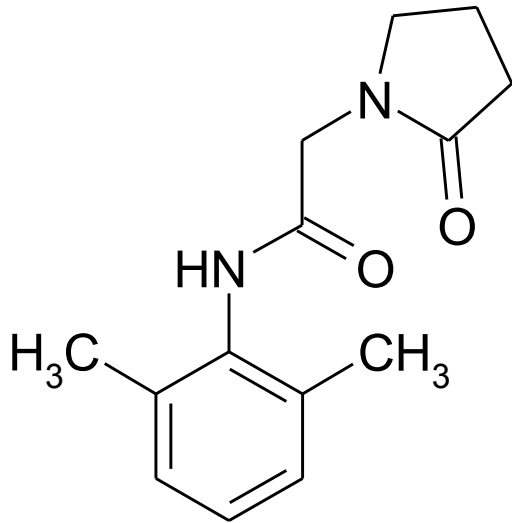


2-(4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid
oxiracetam



N-[2-(diisopropylamino)ethyl]-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid
pramiracetam

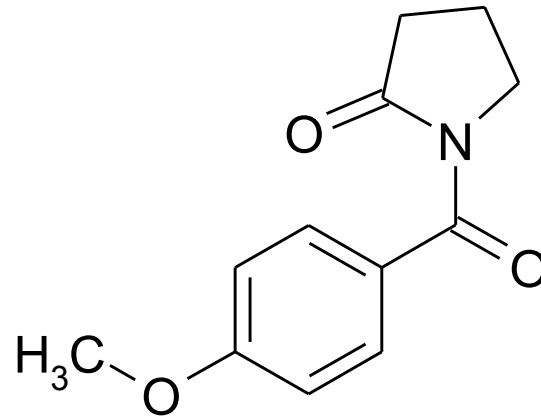
Látky posilující kognitivní funkce
Racetamy



N-(2,6-dimethylfenyl)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid

nefiracetam

•Betzing et al. 1982



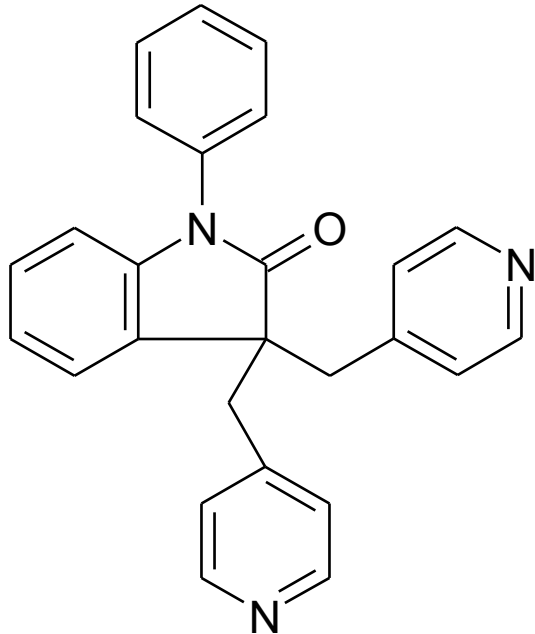
1-(4-methoxybenzoyl)pyrrolidin-2-on

aniracetam

•též antiradikálové účinky

Látky posilující kognitivní funkce

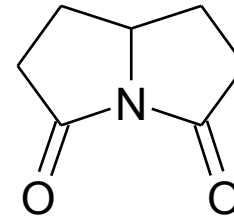
Racetamy



1-fenyl-3,3-bis(pyridin-4-ylmethyl)-
1,3-dihydroindol-2-on

linopirdin

- terapie Alzheimerovy nemoci (AD)

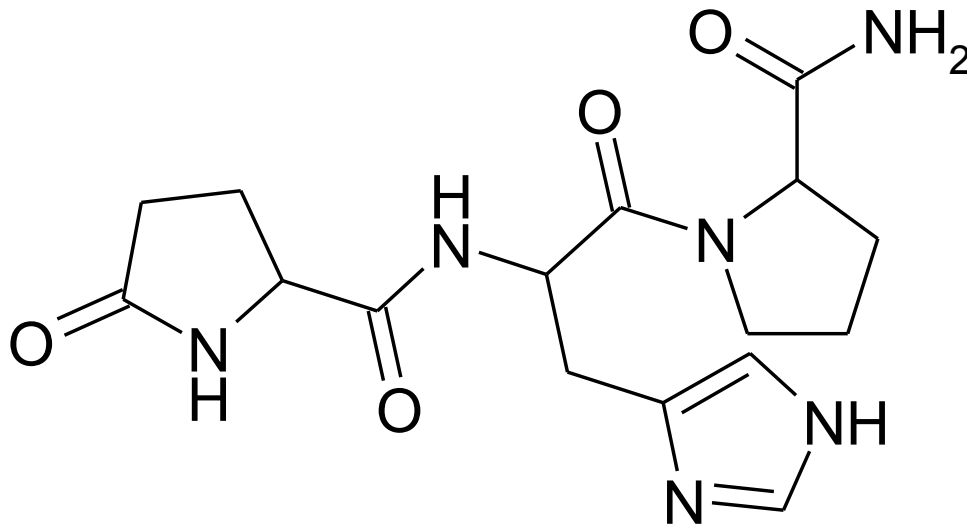


tetrahydropyrrolizin-3,5-dion
rolziracetam

Látky posilující kognitivní funkce

Racetamy

Protirelin – syntetický thyreotropin-releasing hormone (TRH) hormon hypothalamu, stimulující tvorbu thyreotropinu v hypofýze a prolaktinu též neurotransmitter v CNS, podílí se na regulaci příjmu potravy, reguluje energetický metabolismus aj,



protirelin

5-oxoprolyl-histidyl-prolinamid

Protirelinum ČL 2009

struktura objasněna r. 1969, používán od r. 1976

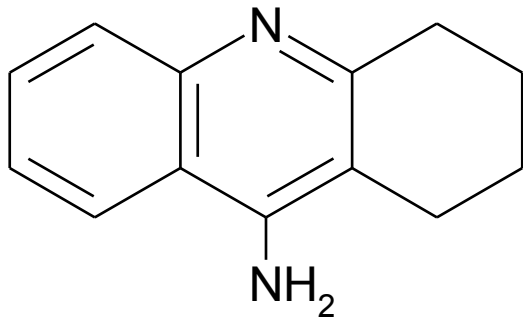
podáván p.o.

používán jako posilovač kognitivních funkcí k terapii následků poškození mozku a míchy a neurodegenerativních onemocnění (Alzheimer, Parkinson, motorická neuronální choroba aj.)

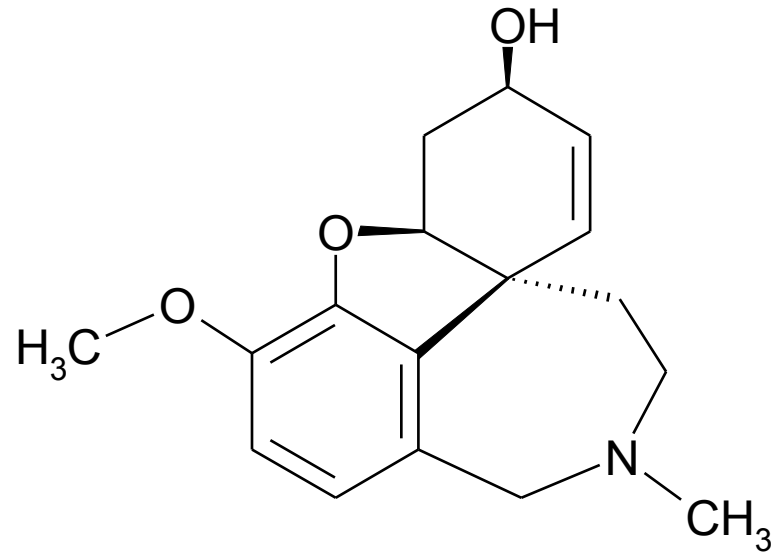
Látky posilující kognitivní funkce

2. Cholinergika

- látky ↑ dostupnost acetylcholinu v CNS
- MÚ: inhibice cholinesteras



9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin
takrin



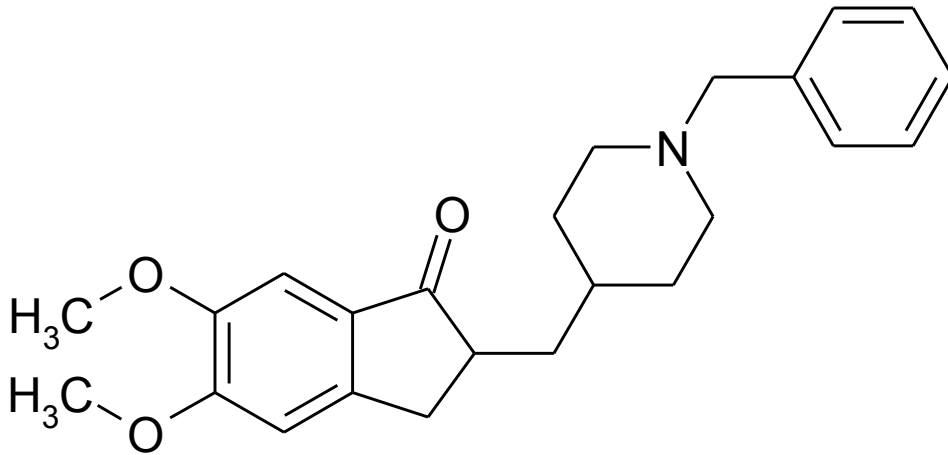
galantamin

- alkaloid izolovaný z cibulí
Galanthus woronovii, *G. elwesii* aj.
Amaryllidaceae
Reminyl® tbl.

•léčba AD

Látky posilující kognitivní funkce

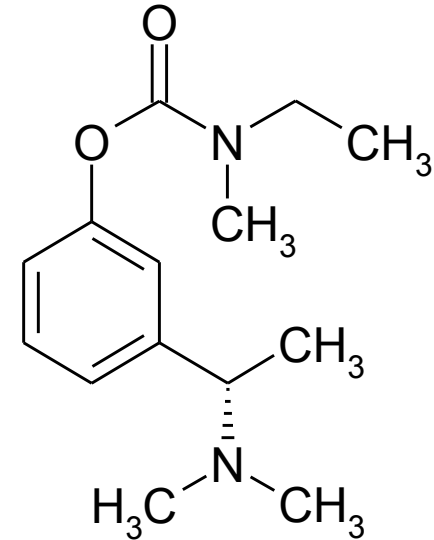
2. Cholinergika



2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-
5,6-dimethoxyindan-1-on

donepezil

Aricept® tbl.



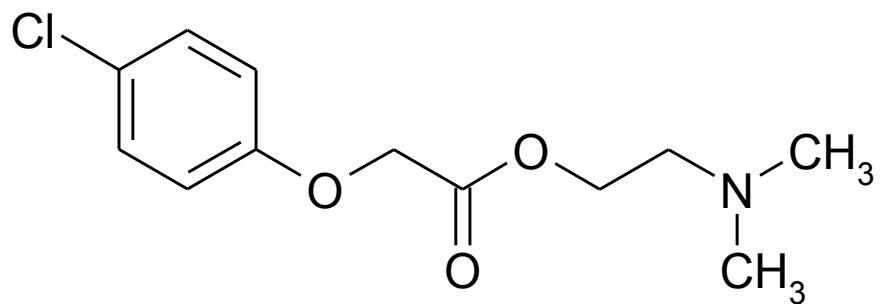
3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-
ethyl-N-methylkarbamát

rivastigmin

Exelon® cps., Pronetal® cps.

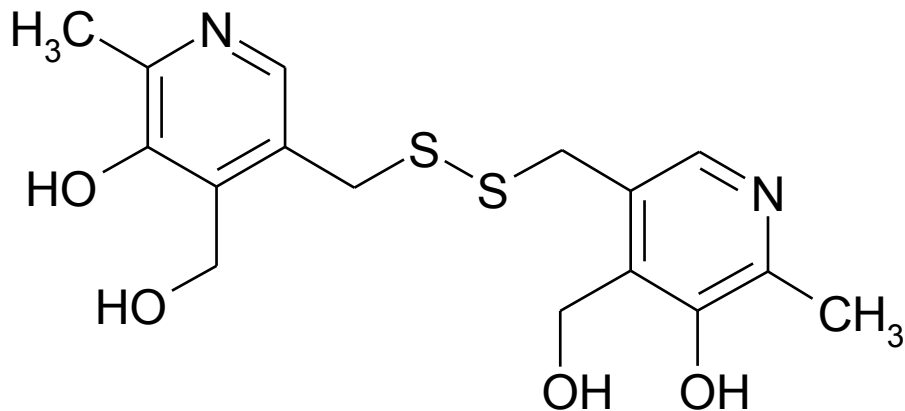
•léčba AD

Látky posilující kognitivní funkce
3. Deriváty fenoxalkanových kyselin



2-dimethylaminoethyl-2-(4-chlorofenoxy)acetát
meklofenoxat

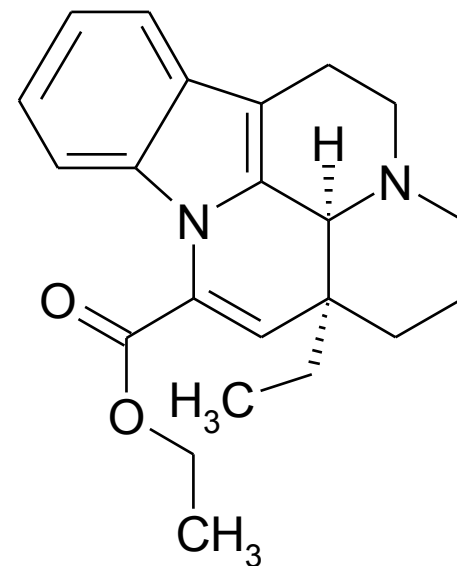
Látky posilující kognitivní funkce
Látky jiných struktur, popř. MÚ



5-[(5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-6-methylpyridin-3-yl)methyl]dithio)methyl]-4-(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol

piritinol

Encephabol[®] por. sus., Enerbol[®] tbl.



Ethylester (+)-*cis*-
11a-ethyl-2,3,4,5,11a,11b-hexahydro-
-1H-3a,9b-diazabenzocd]fluoranthene
-10-karboxylové kyseliny

vinpocetin

- odvozen od alkaloidů rodu *Vinca*
 - zlepšuje metabolismus mozku, ↑ spotřebu O₂ a glukosu mozkovou tkání
- Cavinton[®] tbl.

Halucinogeny

= psychotomimetika, psychedelika, psychodysleptika

- navozují „stav podobný psychóze“
- způsobují změny myšlení, vnímání, nálady, držení těla
- nevyvolávají návyk ani závislost, nepovzbuzují (O'Brien 2001)
- stimulují serotoninové $5HT_{2A}$ receptory ve frontální mozkové kůře

„To sink in hell or sour angelic,
you'll need a pinch of psychedelic.“

Humphry Osmond 1957

Rozdělení halucinogenů

1. Látky s fragmentem tryptaminu v molekule
 - 1.1 Ergoliny
 - 1.2 Jednoduché der. tryptaminu
2. Deriváty fenylalkylaminu
3. Deriváty oxazolu a isoxazolu

1. Látky s fragmentem tryptaminu v molekule

1.1 Ergoliny

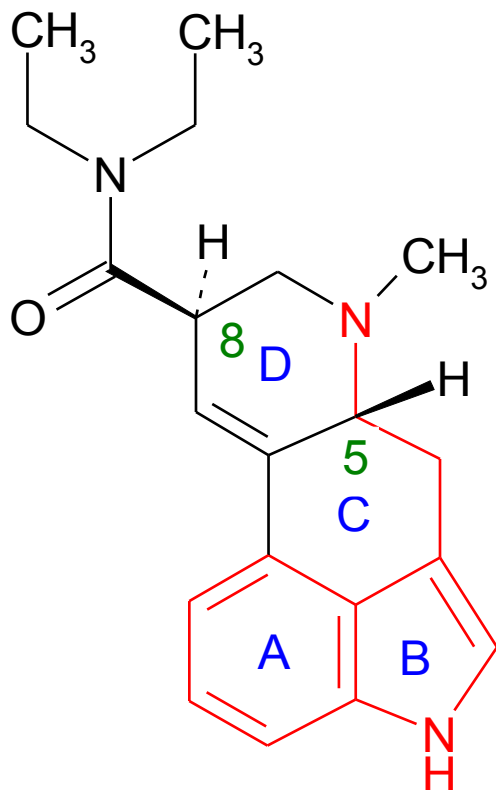
Diethylamid lysergové kyseliny (LSD)
syn. **lysergid**, Heavenly Blue, Wedding
Bells...

Lysergsäure Diethylamid \Rightarrow LSD-25

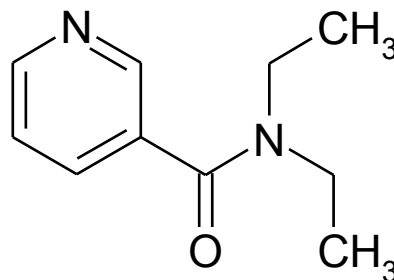
• připravili Stoll a Hofmann r. 1938 v rámci
výzkumu analog niketamidu, účinek zjištěn
náhodně 16. 4. 1943

• účinná dávka $\geq 25\mu\text{g}$

• působí přes serotoninové receptory



D-LSD



diethylamid nikotinové kyseliny

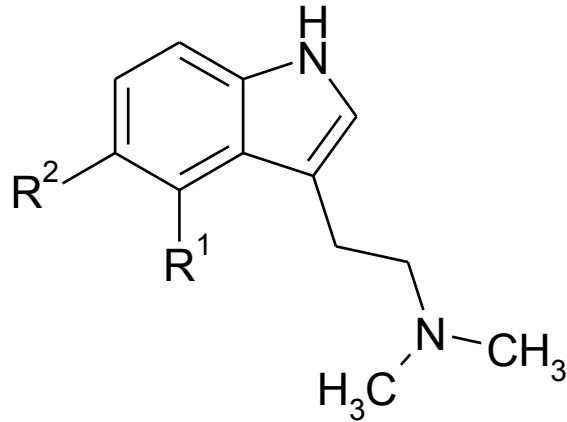
niketamid

• dechové a oběhové analeptikum (obsol.)

1. Látky s fragmentem tryptaminu v molekule

1.2 Jednoduché deriváty tryptaminu

- halucinogenní alkaloidy živočichů, rostlin a hub



R¹

R²

-H

-H

N,N-dimethyltryptamin (DMT)
Anadenanthera (Fabaceae)

-H

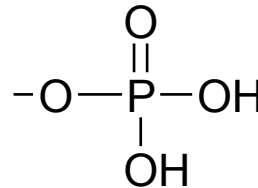
-OH

bufotenin *Bufo alvarius*,
Anadenanthera

-H

-OCH₃

5-methoxydimethyltryptamin (5-MeO-DMT)
Bufo alvarius



-H

psilocybin
Psilocybe mexicana

-OH

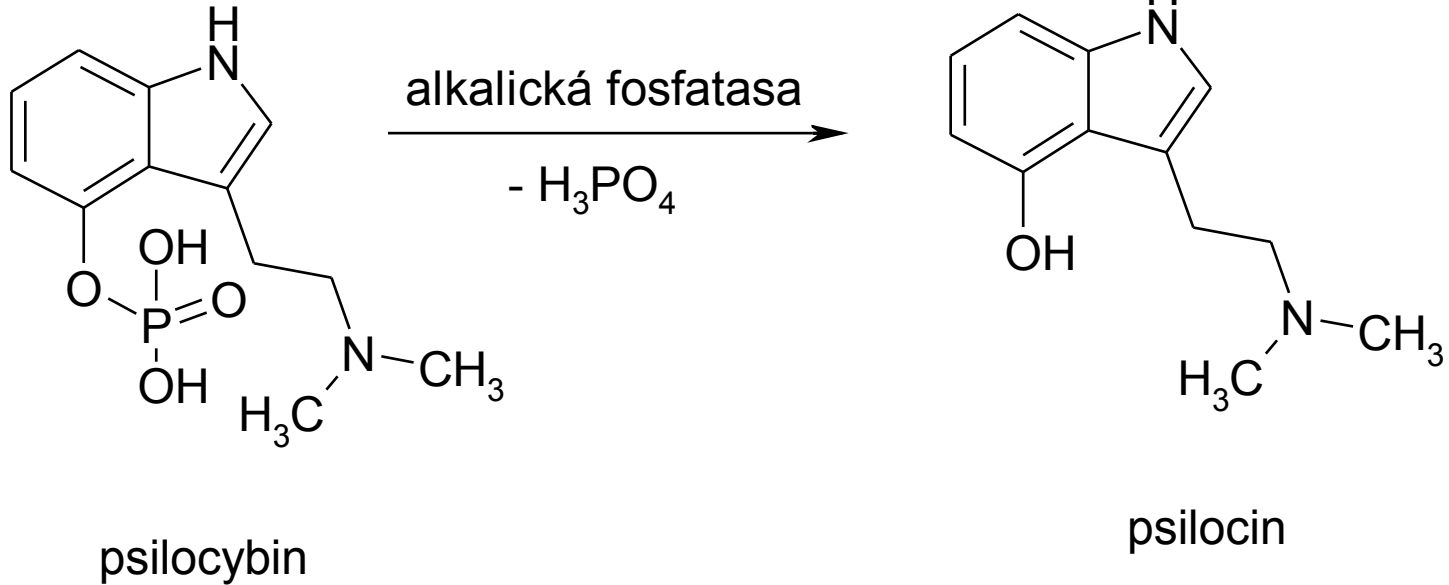
-H

psilocin
Psilocybe mexicana

Látky s fragmentem tryptaminu v molekule

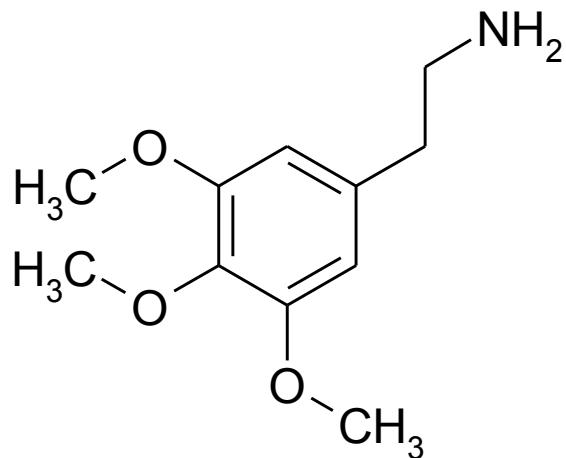
1.2 Jednoduché deriváty tryptaminu

- psilocybin je „proléčivem“ psilocinu



- alk. fosfatasa působí v GITu, ledvinách. krvi
- samotný psilocin se z GITu nevstřebává

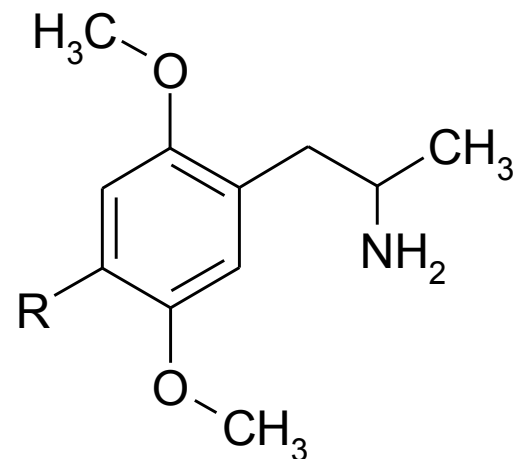
2. Deriváty fenylalkylaminů



2-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)ethan

mezkalin

Lophophora williamsii,
Trichocereus peruvianus



R=-CH₃ 2-amino-1-(2,5-dimethoxy-4-methylfenyl)propan

DOM

R=-Br 2-amino-1-(4-brom-2,5-dimethoxyfenyl)propan

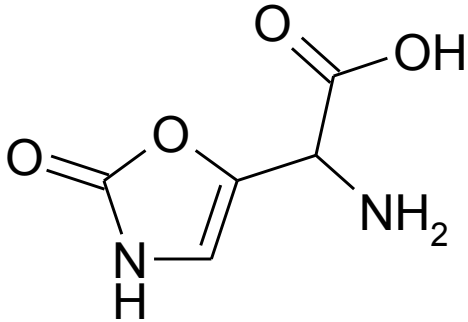
DOB

R=-I 2-amino-1-(4-jod-2,5-dimethoxyfenyl)propan

DOI

•vysoce účinné, užívané k výzkumu 5-HT receptorů aj.

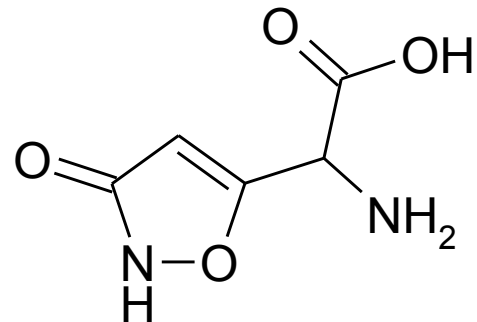
3. Deriváty oxazolu a isoxazolu



2-amino-2-(2-oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl)octová kys.

muskazon

•halucinogen

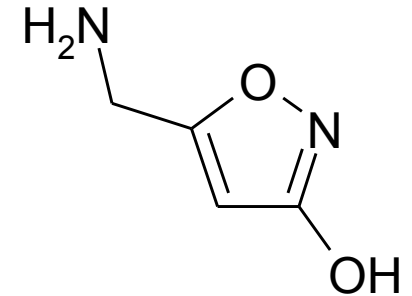


2-amino-2-(3-oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl)octová kys.

ibotenová kyselina

•agonista glutamátového receptoru

•agitované toxické delirium



3-hydroxy-5-aminomethylisoxazol

muscimol

•agonista GABA receptoru

•mírné sedativum

Amanita muscaria, A. pantherina