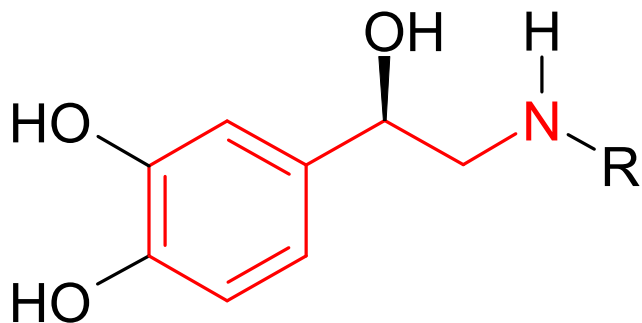


# Psychostimulancia

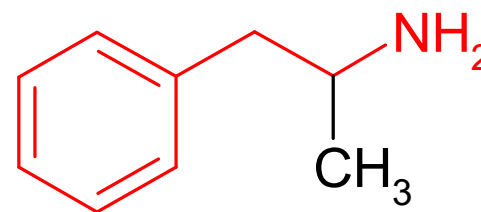
- látky stimulující psychické funkce
1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu
  2. Modafinil
  3. Purinové alkaloidy
  4. Látky s tropanovým skeletem
  5. Léčiva neuropatií

# 1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

- analoga přirozených katecholaminů



R = H  
noradrenalin  
R = CH<sub>3</sub>  
adrenalin



amfetamin

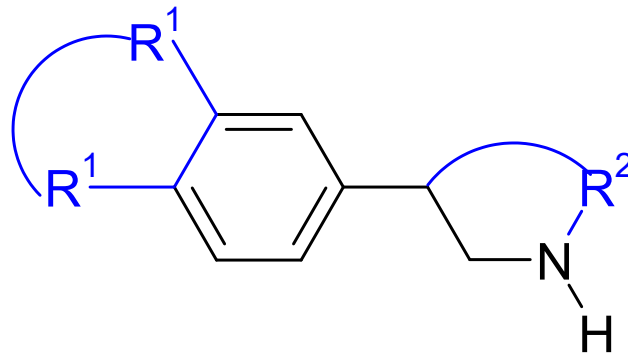
## 1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

= 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

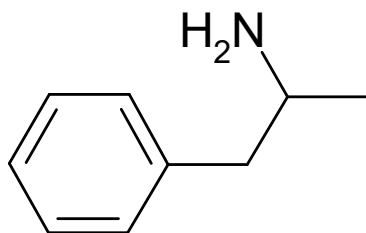
-OH skupina v  $\alpha$ -poloze vůči aromatickému cyklu zcela chybí nebo je O součástí cyklu (morfolin)

-OH skupiny na jádře chybí nebo jsou etherifikované  
fenylethylaminové seskupení může být i součástí cyklu

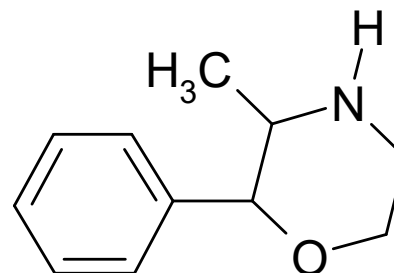


## 1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

### Látky terapeuticky využívané



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

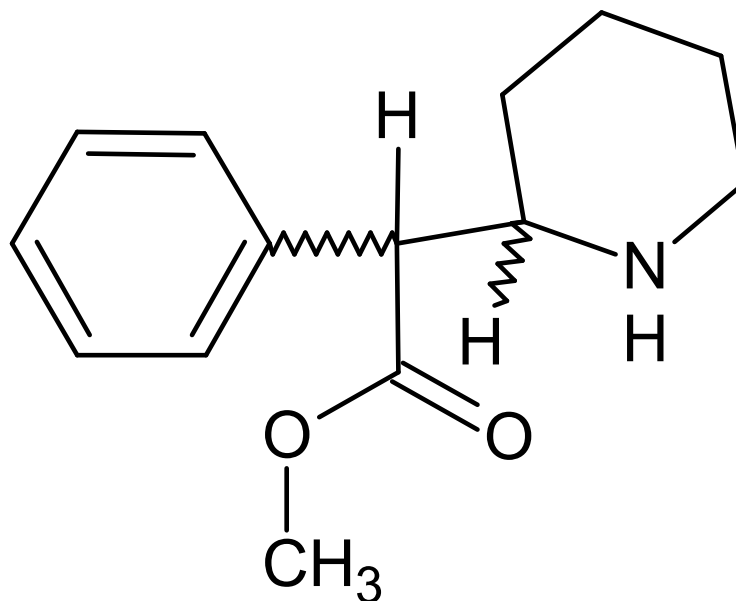


2-fenyl-3-methylmorfolin  
**fenmetrazin**

- 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



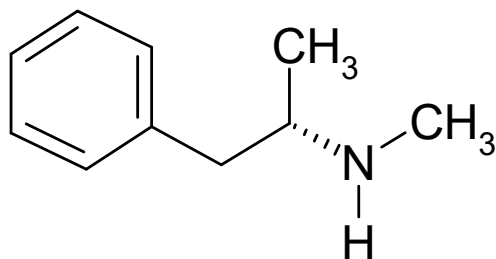
### **methylfenidát**

- pro lepší soustředění u dětí s hyperaktivitou s poruchou pozornosti (ADHD)  
Concerta ® , Ritalin ® , Medikinet ®

# 1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

## Psychotropní látky amfetaminového typu

- patří mezi tzv. tvrdé drogy
- fyzická závislost



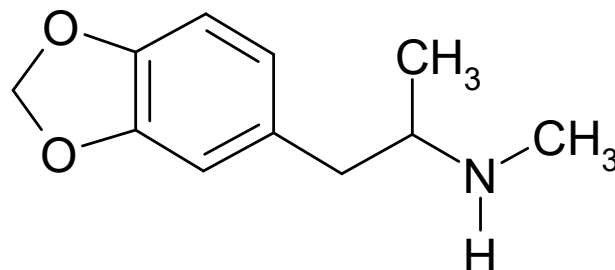
(S)-2-methylamino-1-fenylpropan

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)

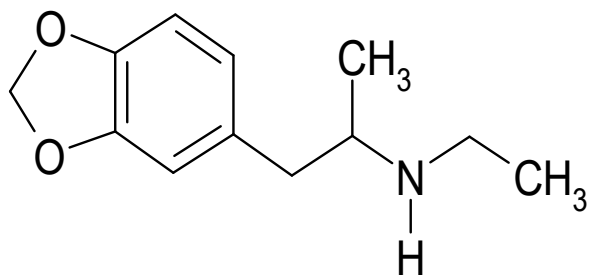
syn. MDMA, Adam, XTC, „E“

- tzv. taneční droga
- halucinogenní efekt (5HT<sub>2A</sub> rp.)

- Evropa

# 1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

## Psychotropní látky amfetaminového typu

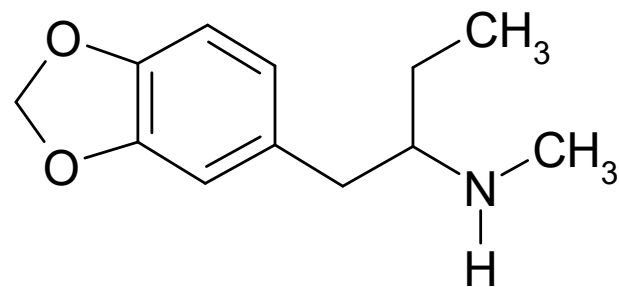


2-(ethylamino)-1-(3,4-methylenedioxyfenyl)propan

3,4-methylenedioxyetamfetamin

**MDEA**

syn. MDE, Eve



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

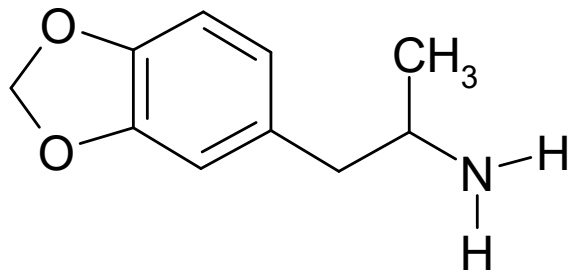
**MBDB**

syn. Eden, methyl J, MDP<sub>2</sub>B

•Švédsko

# 1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

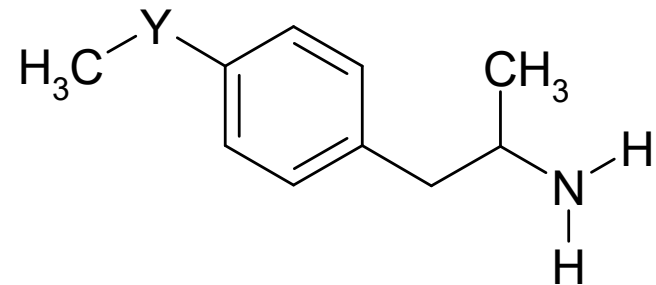
## Psychotropní látky amfetaminového typu



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

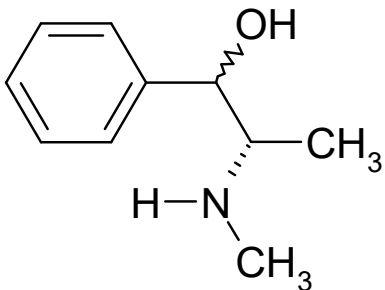
**4-methylthioamfetamin**

syn. 4-MTA

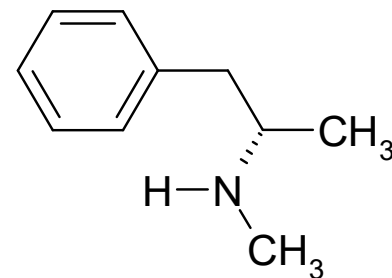
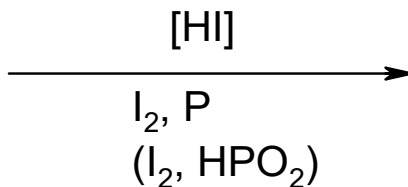
•NL, UK, D, AU od konce 90. let



## Syntéza metamfetaminu



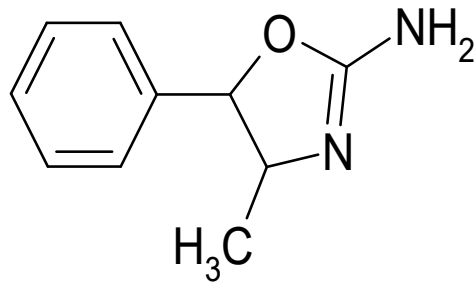
(1R nebo S,  
2S)-1-fenyl-2-methylaminopropan  
-1-ol  
(-)-efedrin, (+)-pseudoefedrin



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

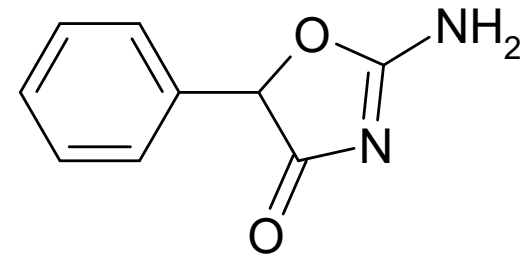
# 1. Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

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



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

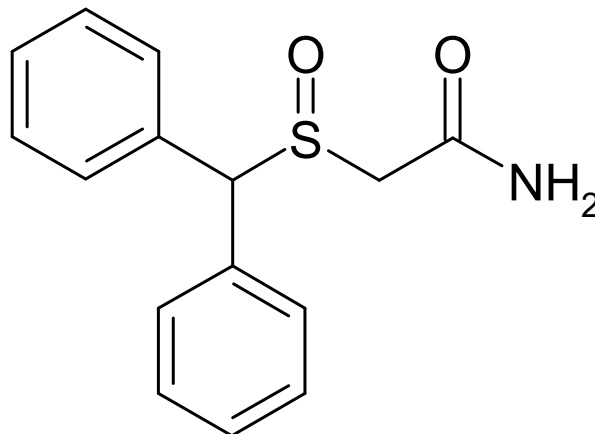
**4-methylaminorex**



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

**pemolin**

## 2. Modafinil



2-[(difenylmethyl)sulfinyl]acetamid

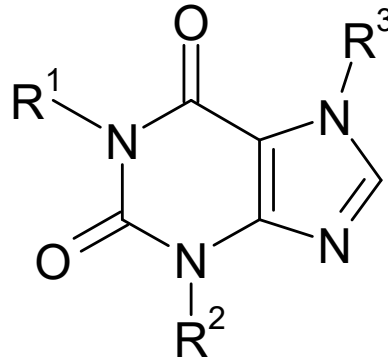
**modafinil**

↑ 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**

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

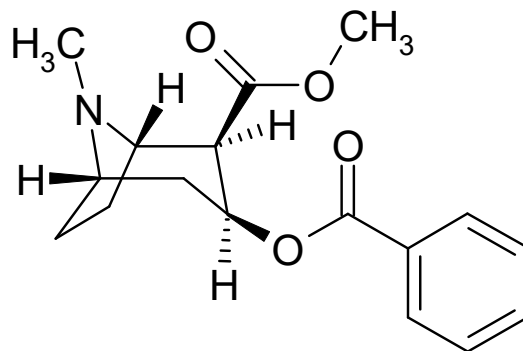
**theofylin**

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

**theobromin**

- výskyt v rostlinách (*Coffea*, *Camelia*, *Paulinia*, *Theobroma* ...)
- vyráběny většinou synteticky
- účinky psychostimulační (nejvýrazněji kofein), diuretické, bronchodilatační (nejvíce theofylin)
- MÚ: inhibice adenosinových receptorů  $A_1$ , inhibice fosfodiesterasy, stimulace 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 2017

- příprava z listů *Erythroxylon coca*
- inhibuje zpětné vychytávání katecholaminů ⇒ nepřímé  $\alpha_1$ -sympatomimetikum
- stimulace CNS, euforie; na periférii vasokonstrikce,  $\uparrow$  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

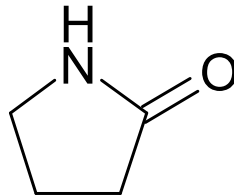
Rozdělení posilovačů kognitivních funkcí

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

## Látky posilující kognitivní funkce

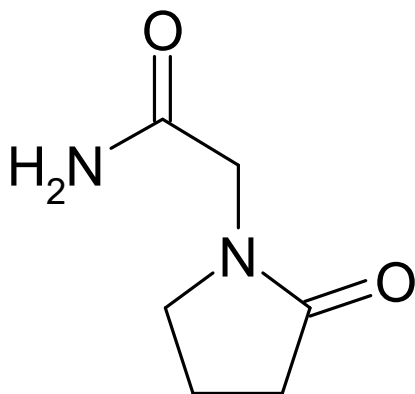
### 1. Racetamy

- obsahují fragment pyrrolidin-2-onu ( $\gamma$ -butyrolaktamu)



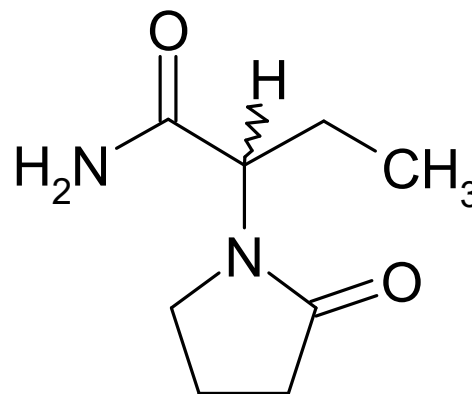
- ovlivňují glutamátovou neurotransmisi
- zvyšují utilizaci glukosy mozkovou tkání

Látky posilující kognitivní funkce  
**Racetamy**



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

Geratam<sup>®</sup> tbl., Nootropil<sup>®</sup> tbl.,  
Oikamid<sup>®</sup> cps., Kalicor<sup>®</sup> cps. ...

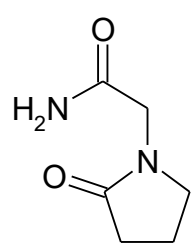


(R,S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamid  
**etiracetam** – kognitivum

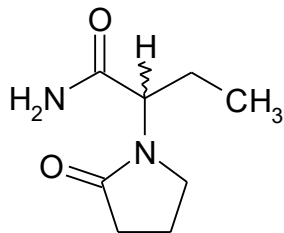
čistý (S)-(-)-izomer – **levetiracetam**  
antiepileptikum - „lead compound“ nové skupiny  
Keppra<sup>®</sup> tbl.



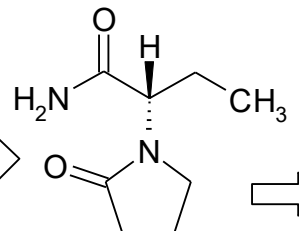
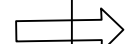
# „Rozcestí“ racetamů



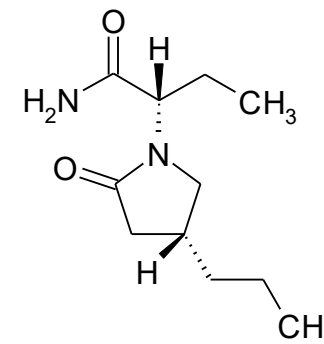
piracetam



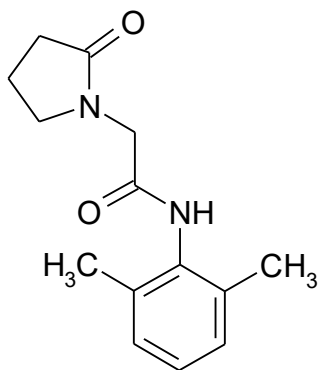
etiracetam



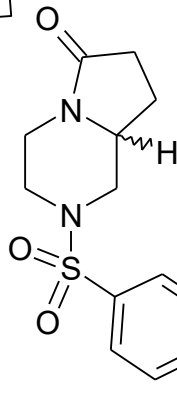
levetiracetam



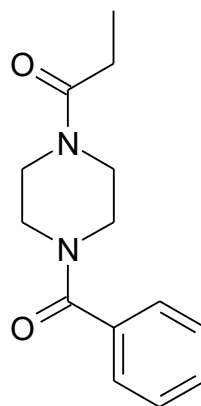
brivaracetam



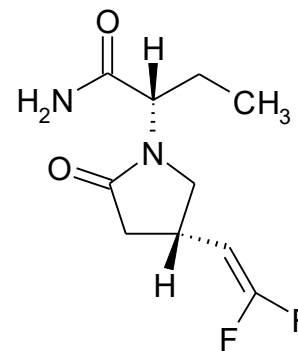
nefiracetam



unifiram



sunifiram

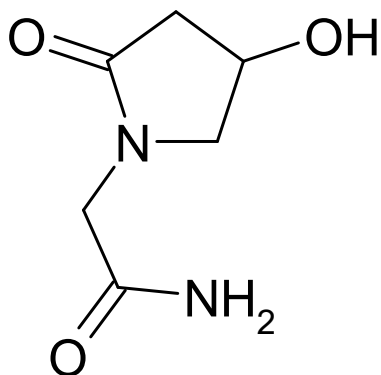


seletracetam

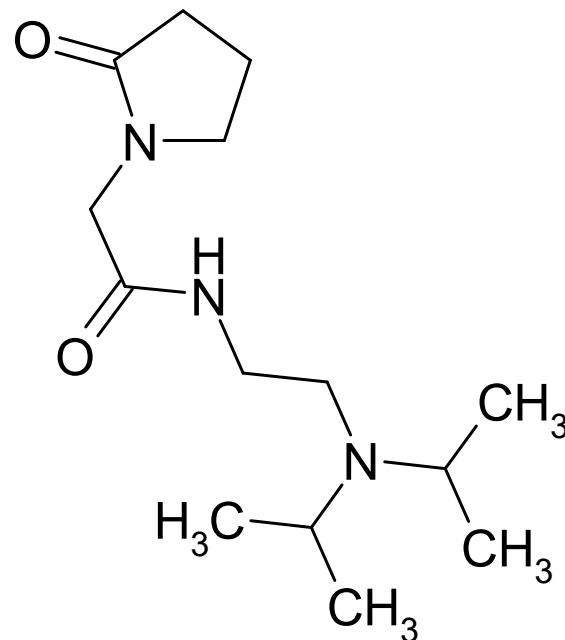
klasická nootropika, posilovače kognitivních funkcí

"neklasická" antiepileptika, agonisté synaptického vezikulového proteinu 2A (SV2A)

Látky posilující kognitivní funkce  
**Racetamy**

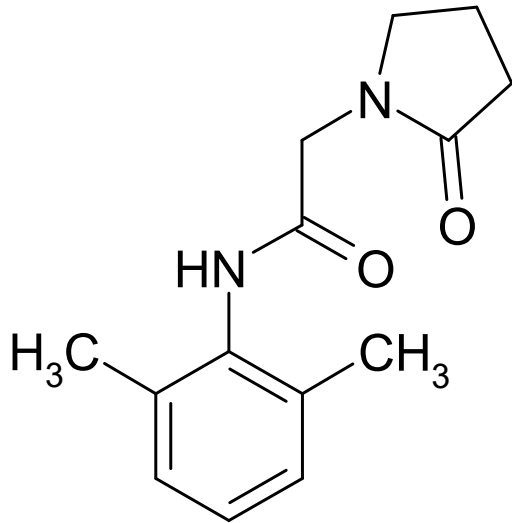


2-(4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid  
**oxiracetam**



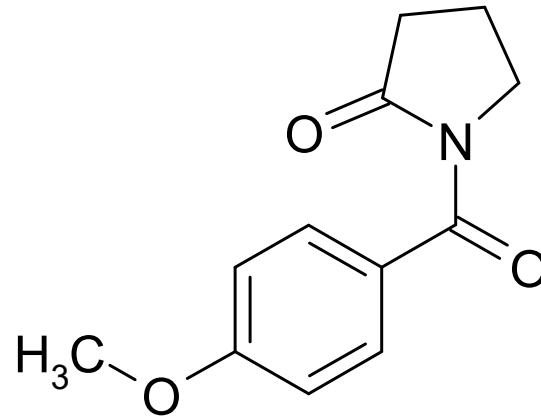
N-[2-(diisopropylamino)ethyl]-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid  
**pramiracetam**

Látky posilující kognitivní funkce  
**Racetamy**



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

•Betzing et al. 1982

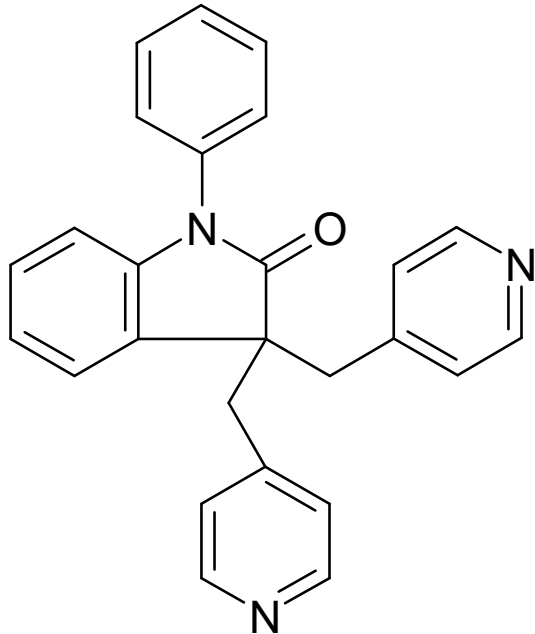


1-(4-methoxybenzoyl)pyrrolidin-2-on  
**aniracetam**

•též antiradikálové účinky

## Látky posilující kognitivní funkce

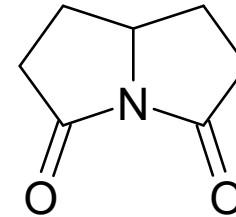
### Racetamy



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

**linopirdin**

- terapie Alzheimerovy nemoci  
(AD)

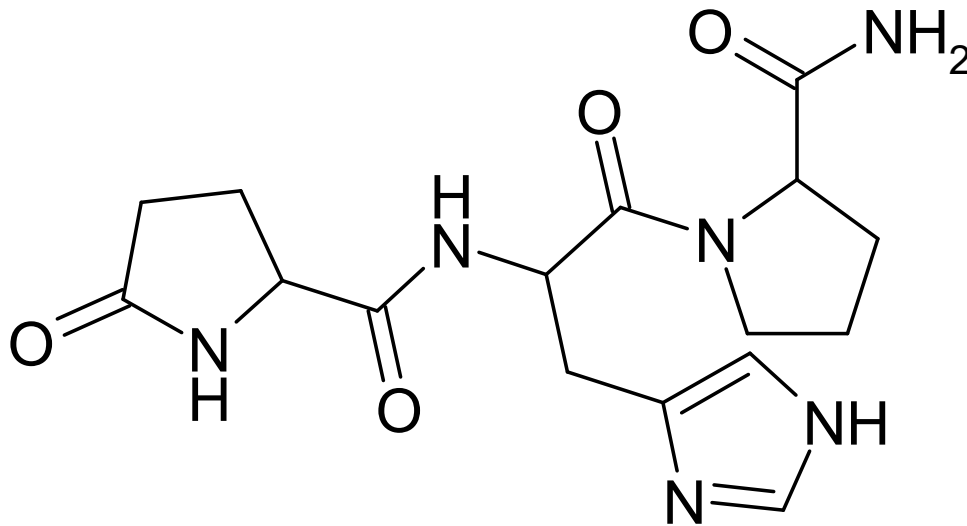


tetrahydropyrrolizin-3,5-dion  
**rolziracetam**

## 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-oxopropyl-histidyl-prolinamid

*Protirelinum* ČL 2009

struktura objasněna r. 1969, používán od r. 1976

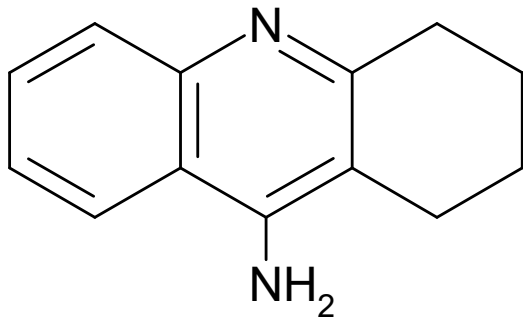
podáván p.o.

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

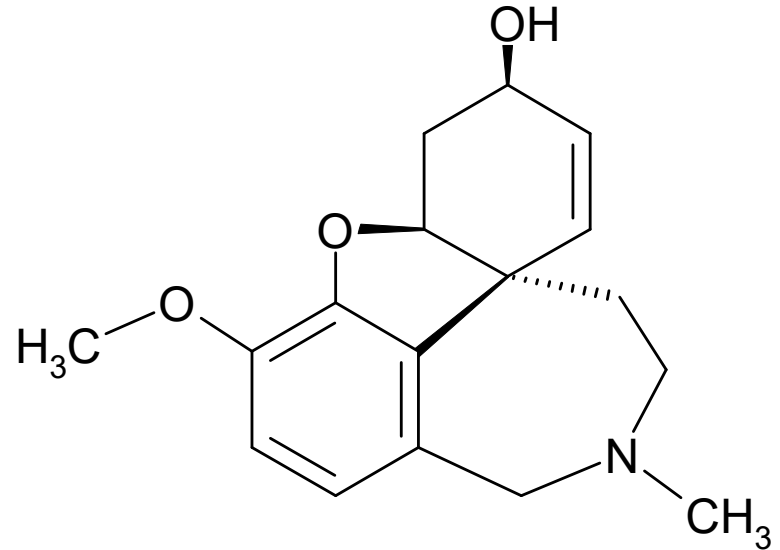
## Látky posilující kognitivní funkce

### Cholinergika

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



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

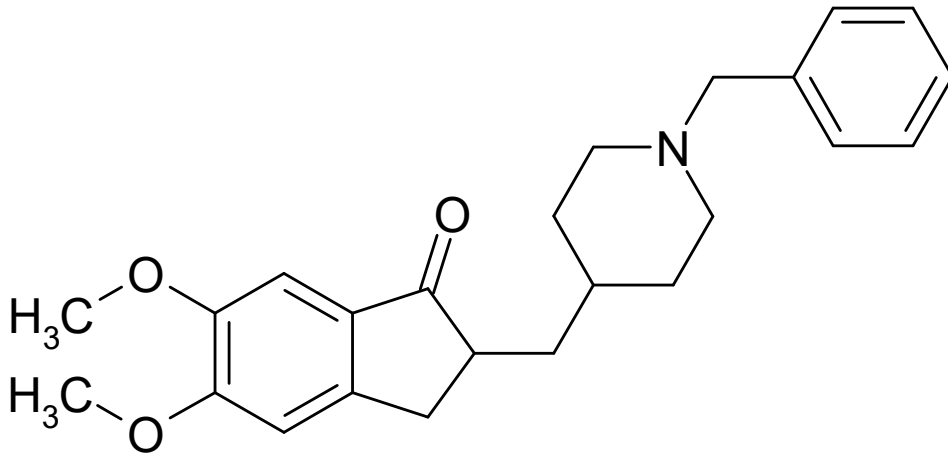


### galantamin

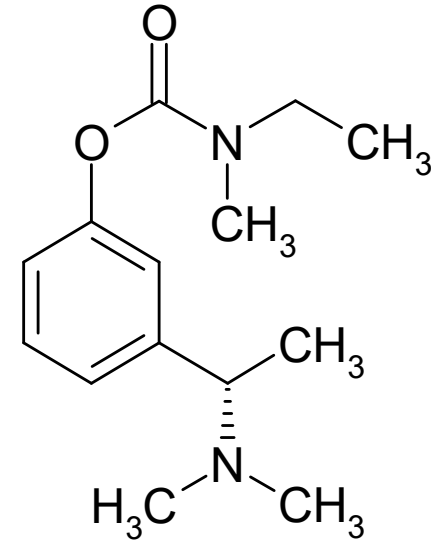
- alkaloid izolovaný z cibulí  
*Galanthus woronovii*, *G. elwesii* aj.  
*Amaryllidaceae*  
Reminyl® tbl.

- léčba AD

## Látky posilující kognitivní funkce **Cholinergika**



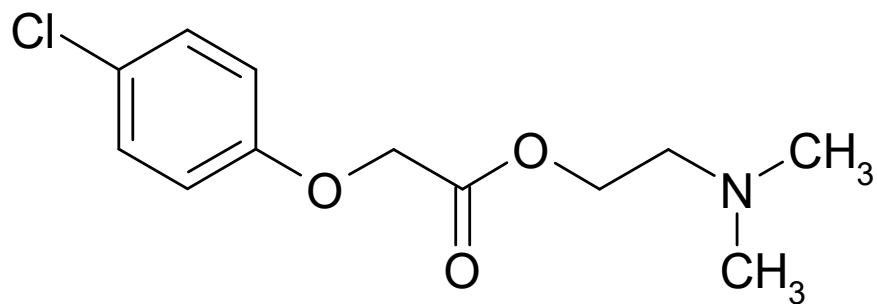
2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-  
5,6-dimethoxyindan-1-on  
**donepezil**  
Aricept® tbl.



3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-*N*-  
ethyl-*N*-methylkarbamát  
**rivastigmin**  
Exelon® cps., Pronetal® cps.

•léčba AD

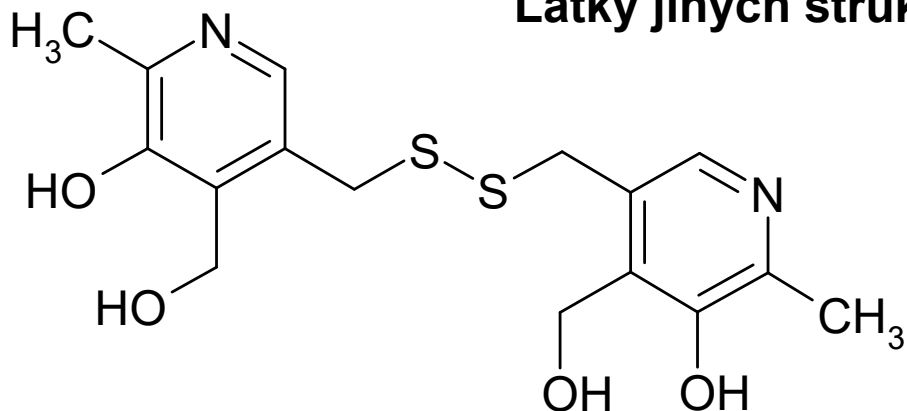
Látky posilující kognitivní funkce  
**Deriváty fenoxalkanových kyselin**



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



Látky posilující kognitivní funkce  
Látky jiných struktur, popř. MÚ

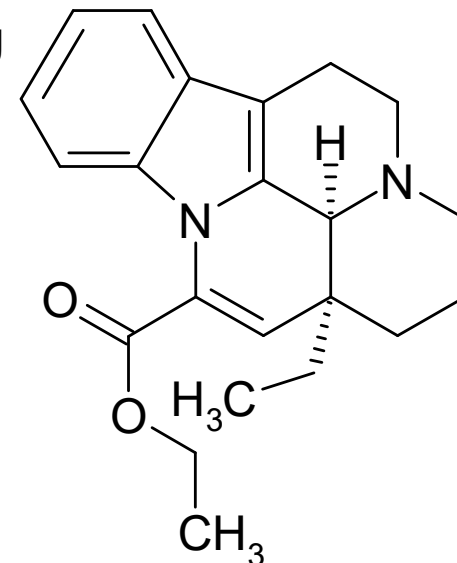


5-[[[5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-6-methylpyridin-3-yl]methyl]dithio)methyl]-4-(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol

**pyritinol**

~~Encephabol<sup>®</sup> per. sus., Enerbol<sup>®</sup> tbl.~~

- analog pyridoxolu (vitamínu B6)
- M.Ú. nejasný, s aktivitou jako vit. B6 pravděpodobně nesouvisí

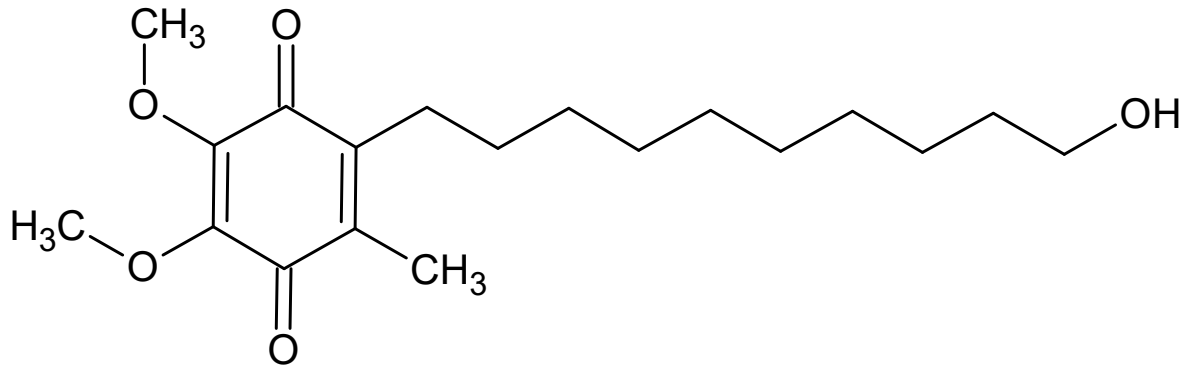


Ethylester (+)-*cis*-11a-ethyl-2,3,4,5,11a,11b-hexahydro-1H-3a,9b-diazabenzoc[cd]fluoranthen-10-karboxylové kyseliny

**vinpocetin**

- odvozen od alkaloidů rodu *Vinca*
  - zlepšuje metabolismus mozku, ↑ spotřebu O<sub>2</sub> a glukosy mozkovou tkání
- Cavinton<sup>®</sup> tbl.

## Léčiva neuropatií



### idebenon

2-(10-hydroxydecyl)-5,6-dimethoxy-3-methyl-*p*-benzoquinon

Raxone ® tbl obd

•léčba poruch zraku u dospívajících a dospělých pacientů s Leberovou hereditární optickou neuropatií (LHON)

M.Ú.:

•analog ubichinonu (koenzymu Q)

•v experimentálních podmínkách deficiencie *komplexu I* umožňuje přenos elektronů přímo do *komplexu III* mitochondriálního elektronového transportního řetězce, a tím obchází *komplex I* a obnovuje tvorbu buněčné energie (ATP).

•u LHON idebenon přenáší elektrony přímo do *komplexu III* mitochondriálního elektronového transportního řetězce, a tím obchází *komplex I*, který je postižen všemi třemi primárními mutacemi mitochondriální DNA zodpovědnými za LHON, a obnovuje tvorbu ATP

# 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.“

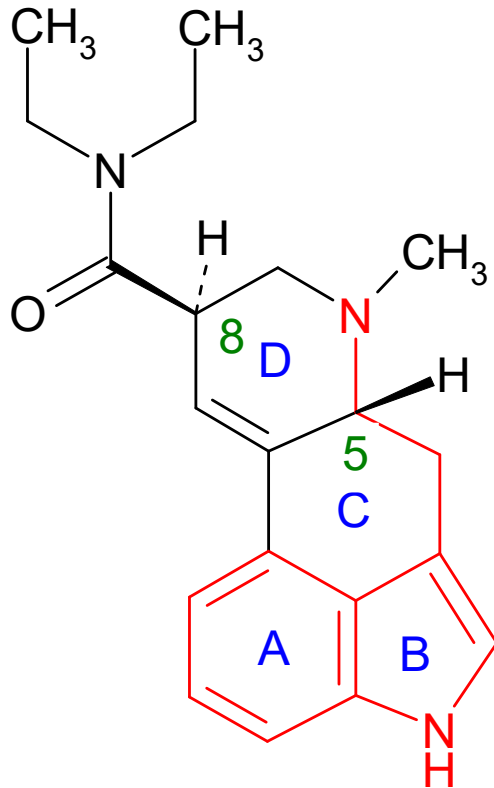
Humphry Osmond 1957

Rozdělení (vybraných) 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



D-LSD

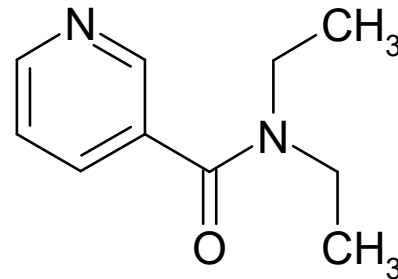
Diethylamid lysergové kyseliny (LSD)  
syn. **lysergid**, Heavenly Blue, Wedding Bells...

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



diethylamid nikotinové kyseliny

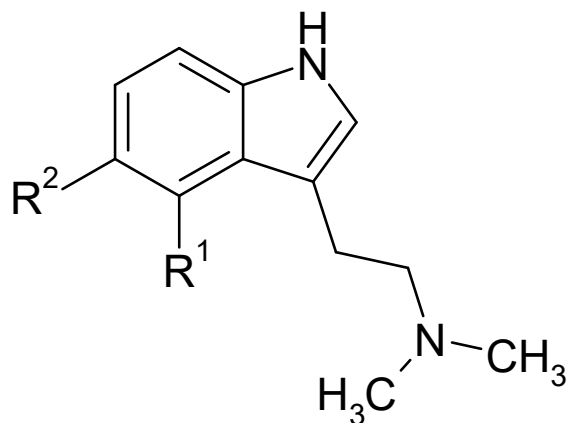
**niketamid**

• dechové a oběhové analeptikum (obsol.)

1. Látky s fragmentem tryptaminu v molekule

## 1.2 Jednoduché deriváty tryptaminu

- halucinogenní alkaloidy živočichů, rostlin a hub



R<sup>1</sup>

R<sup>2</sup>

-H

-H

**N,N-dimethyltryptamin (DMT)**

*Anadenanthera (Fabaceae)*

-H

-OH

**bufotenin** *Bufo alvarius*,

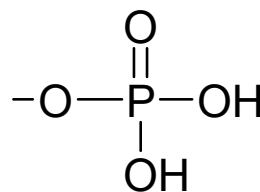
*Anadenanthera*

-H

-OCH<sub>3</sub>

**5-methoxydimethyltryptamin  
(5-MeO-DMT)**

*Bufo alvarius*



-H

**psilocybin**

*Psilocybe mexicana*

-OH

-H

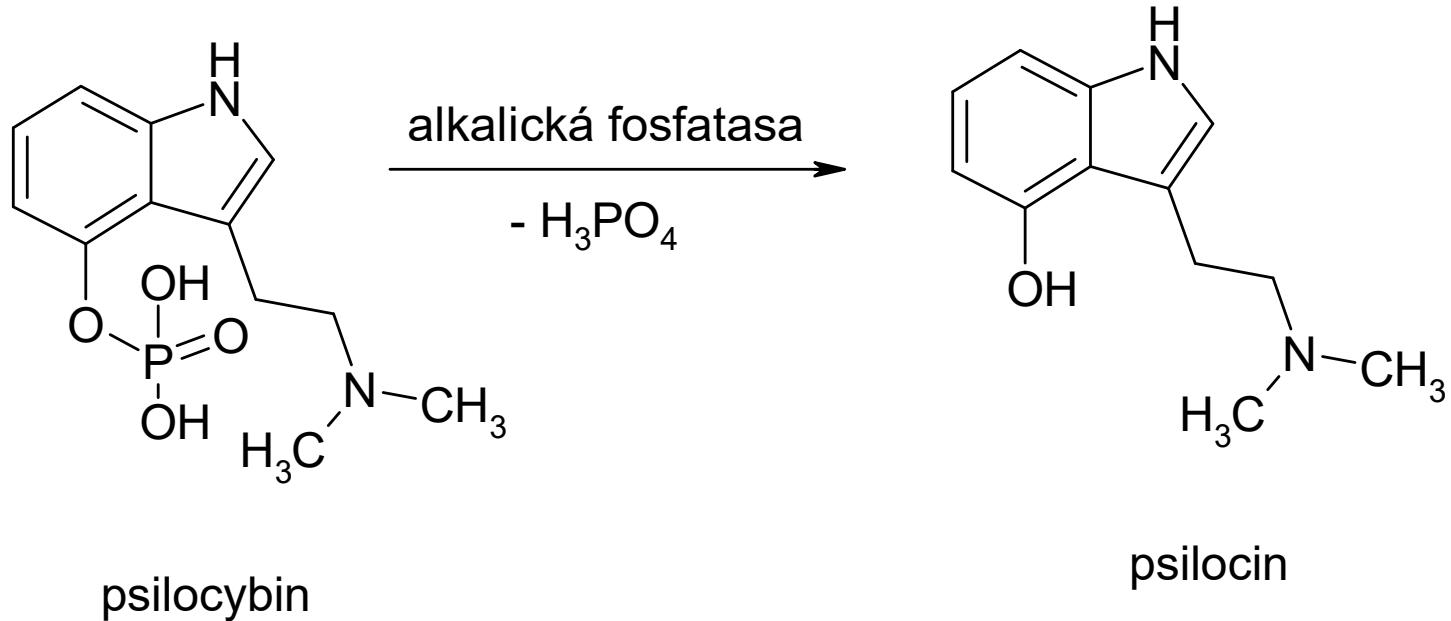
**psilocin**

*Psilocybe mexicana*

Látky s fragmentem tryptaminu v molekule

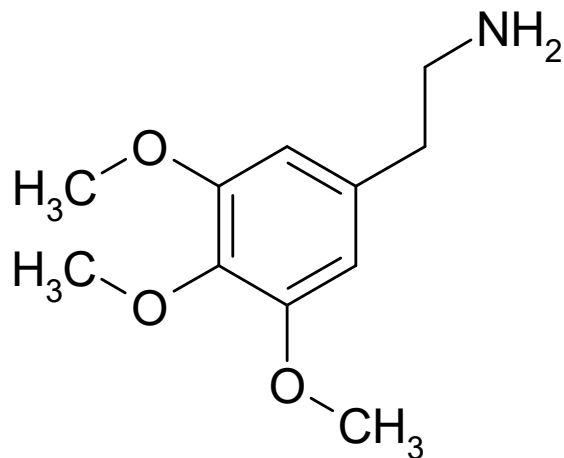
## 1.2 Jednoduché deriváty tryptaminu

- psilocybin je „proléčivem“ psilocinu



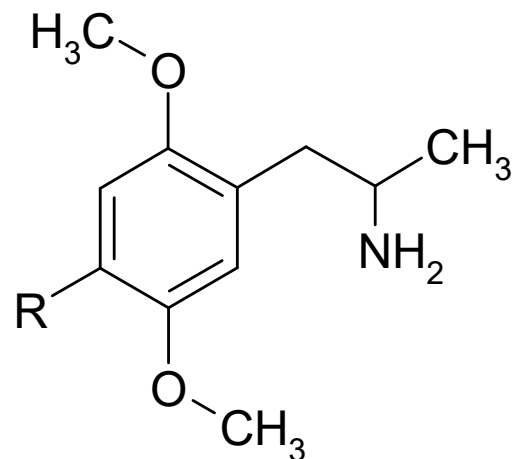
- alk. fosfatasa působí v GITu, ledvinách. krvi
- samotný psilocin se z GITu nevstřebává

## 2. Deriváty fenylalkylaminů



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

*Lophophora williamsii*,  
*Trichocereus peruvianus*



R=-CH<sub>3</sub> 2-amino-1-(2,5-dimethoxy-4-methylfenyl)propan

**DOM**

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

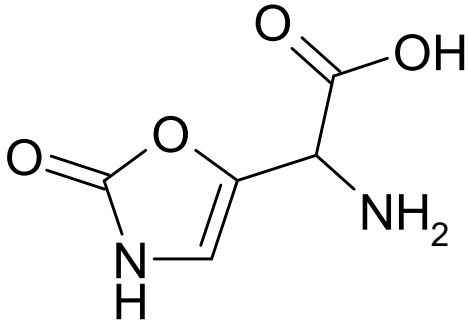
**DOB**

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

**DOI**

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

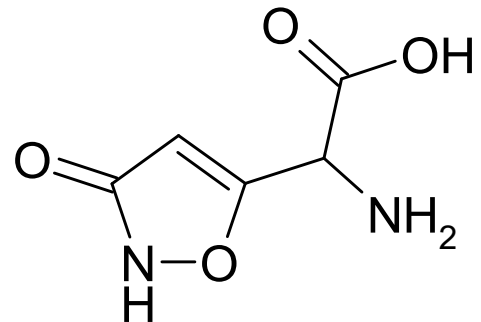
### 3. Deriváty oxazolu a isoxazolu



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

**muskazon**

•halucinogen

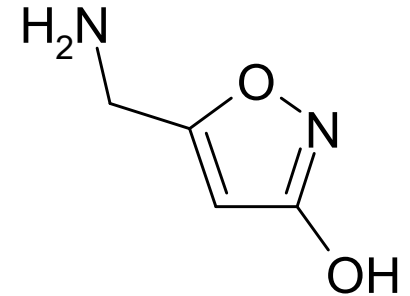


2-amino-2-(3-oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl)octová kys.

**ibotenová kyselina**

•agonista glutamátového receptoru

•agitované toxické delirium



3-hydroxy-5-aminomethylisoxazol

**muscimol**

•agonista GABA receptoru

•mírné sedativum

*Amanita muscaria, A. pantherina*