

# 4.

## ANTIDEPRESIVI

---

Depresija je opisana kao stanje dubokog očaja, beznada, tuge, krivice i suicidalnih ideja. Ovo psihičko stanje koje može biti prolazno, ali veoma često poprima i hroničan oblik. Depresivno stanje je obično praćeno gubitkom životne energije, odnosno to je stanje permanentnog zamora, bezvoljnosti i nesаницe. Prema tome socijalno i personalno ponašanje, depresivne osobe se karakteriše sveopštom apatijom i gubitkom želje za komunikacijom sa neposrednom okolinom. Kao stanje, depresija je veoma često zastupljena među psihičkim poremećajima, a može biti i udružena sa drugim psihičkim poremećajima npr. sa anksioznošću, povremenim psihozama ili sa drugim funkcionalnim poremećajima koje mogu pogoršati opšte stanje.

*Imipramin* je prvi sintetisan antidepressiv, a prvobitno se pretpostavljalo da će posedovati antipsihotičko dejstvo. Novi trend uvođenja bezbednijih antidepressiva počeo je 1990. godine uvođenjem *fluoksetina*, koji je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina. Ovi lekovi ispoljavaju znatno manji broj neželjenih efekata i spadaju u relativno bezbedne lekove. U isto vreme su utvrđene i nove indikacije za novouvedene lekove kao što su psihoze udružene sa panikom, anksioznošću i bifazne psihoze, što je još više proširilo upotrebu ovih lekova u psihofarmakologiji.

Antidepressivi uključuju veliki broj strukturno različitih jedinjenja sa različitim mehanizmima dejstva. Klasični antidepressivi ispoljavaju i brojne neželjene efekte počevši od blažih i prolaznih, pa sve do ozbiljnijih i težih, koji mogu biti ponekad i nepredvidivi.

Originalna *monoamino hipoteza* o razvoju depresije ukazuje da su depresije povezane sa apsolutnim ili relativnim deficitom kateholamina, naročito noradrenalina, na funkcionalno važnim adrenergičkim receptorima u mozgu.

Najveći deo starijih i novih antidepresiva inhibira monoamino transportne mehanizme u centralnom nervnom sistemu. Generalno je zaključeno da inaktivacija noradrenalina i drugih monoamino neurotransmitera, posle njihovog oslobađanja iz nerava, uključuje brzu enzimsku razgradnju sličnu onoj sa *acetilholinesterazom*. Degradacija monoamina, u prisustvu *monoaminoksidaze* (MAO) enzima, bila je poznata pre otkrića drugog metaboličkog enzima *katehol-O-metiltransferaze* (COMT).

Ova saznanja su bila praćena otkrićima i drugih sličnih, ali i različitih transportera koji su bili uključeni u preuzimanju serotonina (5-HT) i dopamina. Utvrđeno je da slični mehanizmi postoje i za inaktivaciju aminokiselinskih neurotransmitera kao što su: GABA, glicin i *L*-glutamat.

Molekularni mehanizmi u mozgu koji se pokreću antidepresivima, ipak, ostaju do kraja nerazjašnjeni. Činjenica da svi lekovi zahtevaju period od nekoliko nedelja pre nego što postignu punu efikasnost, navodi na pomisao da oni modifikuju ekspresiju gena u mozgu i da je za rezultujuće promene biohemijskog stanja neophodno više vremena. Mnoge teorije su predložene, uključujući promene u ekspresiji  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergičkih receptora, promene u transkripcionim i/ili neurotrofnim faktorima, pa čak su moguće i morfološke promene u povezivanju monoaminergičkih nerava.

Neki antidepresivi kao što je *bupropion*, inhibiraju dopaminski transport, a takođe u određenoj meri inhibiraju i noradrenalinski i serotoninski transport. Utvrđeno je da inhibicija dopaminskog transporta je primarni mehanizam dejstva *kokaina* kao psihostimulansa, na osnovu čega se i razvija psihička zavisnost koja dovodi njegovoj zloupotrebi i razvoju *kokainizma*.

## 4.1. TRICIKLIČNI ANTIDEPRESIVI

Poznato je da najveći broj antidepresiva koji su u kliničkoj upotrebi deluju povećanjem neurotransmisije na pojedinim neuronima CNS-a, koja se vrši biogenim aminima. Utvrđeno je da smanjenje neuronske transmisije u kojima učestviju biogeni amini: *dopamin* (DA), *noradrenalin* (NA) i *serotonin* (5-HT), kao i/ili istovremeno smanjenje neuronske transmisije u kojima je uključen dva ili više neurotransmitera

je patofiziološka osnova razvoja depresivnih stanja. Uzroci koji dovode do smanjenja neuronske transmisije mogu biti različiti. Antedepresivi koji deluju stimulatивно na CNS, blokiraju odnosno inhibiraju aktivni transport, preuzimanje ili metabolizam navedenih neurotransmitera u sinapsama. Antedepresivno dejstvo može biti izazvano i direktnim stimulativnim delovanjem na postsinaptičke receptore biogenih amina.

Lekovi koji blokiraju transport neurotransmitera se mogu podeliti na *neselektivne inhibitore preuzimanja* dopamina i noradrenalina (npr. triciklični antedepresivi), *selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja (reuptake) serotoninina*, kao i novije *noradrenalin-selektivne inhibitore transporta* (NASIT). U novije vreme je ustanovljeno da selektivnost nije apsolutna, već da neki lekovi, ranije svrstani u grupu selektivnih serotonskih lekova, inhibiraju delimično i transport noradrenalina i obrnuto.

Vreme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u biosredini može biti varijabilno. Najveći broj antedepresiva ima dugo biološko poluvreme eliminacije. Najznačajnija reakcija biotransformacije tricikličnih antedepresiva je *oksidativna demetilacija*, koja se odvija u jetri. Proizvodi biotransformacije su biološki aktivni *N-demetil derivati* koji značajno utiču na farmakokinetički profil leka. Pored *N-demetilacije*, zastupljene su i reakcije oksidacije aromatičnog ili alifatičnog tipa, koje daju neaktivne metabolite koji se izlučuju renalno u obliku glukuronida.

Iako efikasni, mnogi antedepresivi, a naročito triciklični, dovode do neželjenih sporednih efekata. U terapijskim dozama triciklični antedepresivi mogu da dovedu do brojnih manje ozbiljnih sporednih efekata. Mnogi od ovih efekata proizilaze iz njihove nespecifičnosti, odnosno sposobnosti da antagonizuju različite monoamino receptore. Neki od tricikličnih antedepresiva se vezuju sa visokim afinitetom i za muskarinske receptore i blokada ovih holinergičkih receptora prouzrokuje brojne neželjene efekte. Antiholinergički neželjeni efekti uključuju suva usta, zamagljen vid, konstipaciju, retenciju urina i tahikardiju. Među najznačajnijim su i neželjeni efekti koji se javljaju kao posledica interakcije sa histaminskim  $H_1$  receptorima. Blokada ovih receptora verovatno dovodi do sedativnih efekata nekih antedepresiva. Sedacija kao neželjeni efekat može biti i posledica blokade  $\alpha$ -adrenergičnih receptora, što je druga zajednička odlika ovih antedepresiva. Ortostatska hipotenzija je drugi neželjeni efekat povezan sa  $\alpha_1$ -adrenergičnom blokadom, koja dovodi do vrtoglavice pri naglom ustajanju kod mlađih ili odraslih osoba, ali može da dovede i do iznenadnih padova kod starijih osoba.

#### 4.1.1. ODNOS IZMEĐU STRUKTURE I DEJSTVA

Odnos između strukture i dejstva tricikličnih antidepresiva ispitan je preko 40 godina. Triciklični antidepresivi imaju zajedničku tricikličnu strukturu koja može da se sastoji od tri šestočlana ciklusa (6:6:6) ili mnogo češće od dva šestočlana i jednog sedmočlanog ciklusa (6:7:6). Vršene su strukturne analize velikog broja tricikličnih antipsihotika i antidepresiva u cilju utvđivanja struktirnih razlika koji su uslov za antipsihotično ili antidepresivno dejstvo. Neki autori posebno naglašavaju razliku u stepenu koplanarosti triciklične strukture antidepresiva u poređenju relativne koplanarnosti tricikličnih antipsihotika, koji imaju veći stepen koplanarnosti u geometriji molekula. Terminalni ciklusi osnovne strukture su najčešće benzenovi ciklusi, ali u molekulskoj strukturi antidepresiva može biti prisutan i piridinski heterociklus. Ipak, može da se zaključi da struktura odnosno geometrija centralnog ciklusa nije najznačajnija za intenzitet antipsihotičke aktivnosti. Geometrija tricikličnog sistema u većoj meri određuje kvalitativni profil antidepresivnog dejstva i sporednih efekata. Triciklične strukture sa uvedenom elektronegativnom grupom (npr. hlor) mezomernim i induktivnim efektima vrši preraspodelu elektronske gustine triciklusa. Za razliku od antipsihotika kod kojih je prisstvo elektronegativnih grupa uslov za dejstvo, halogenovani analozi antidepresiva imaju samo nešto izraženije antipsihotičko dejstvo. Zamenom atoma sumpora antipsihotika *fenotiazina* sa etilenskom grupom koja sadrži samo  $sp^3$ -hibridizovane veze, umanjuje se hipotetična aromatizacija odnosno koplanarnost tricikličnog sistema, čime se potencira antidepresivni efekat. To znači da atom azota u ciklusu ili izoster ( $sp^2$ -hibridizovan ugljenikov atom), tricikličnog sistema nisu neophodni za antidepresivnu aktivnost (antidepresivi derivati dibenzocikloheptatriena i dibenzocikloheptadiena). Prisustvo azotovog atoma u prstenu ili  $sp^2$ -hibridizovanog atoma u centralnom prstenu tricikličnih antidepresiva su neophodni, ali ne i dovoljni strukturni uslovi za antidepresivnu aktivnost (antidepresiv *protriptilin* je predstavnik antidepresiva koji ne zadovoljava ove strukturne uslove).

U molekulu tricikličnog antidepresiva se nalazi i alifatična amino grupa u obliku tercijarnog ili sekundarnog amina. Alifatični bazni centar može biti i u sastavu hidriranog heterociklusa, najčešće piperazina. Optimalno rastojanje između cikličnog sistema i bazne grupe iznosi 3C atoma. Antidepresivno dejstvo se zadržava kada se

bočni niz skrati za 1C atom. Uvođenje dužih alkil radikala na alifatičnoj amino grupi ili prevođenjem u kvaternernu amonijum so, dovodi do gubitka antidepresivne aktivnosti. Tercijarni amini su manje selektivni (istovremeno inhibiraju preuzimanje serotonina i noradrenalina), dok su sekundarni amini aktivniji i selektivniji. Sekundarni amini dominantno vrše inhibiciju transporta (*R*)-noradrenalina.

*In-vivo*, jedan od glavnih puteva metabolizma tercijarnih amina je oksidativna demetilacija i prevođenje u sekundarne amine koji su selektivniji aktivni metaboliti.

## 4.1.2. HEMIJSKA PODELA TRICIKLIČNIH ANTIDEPRESIVA

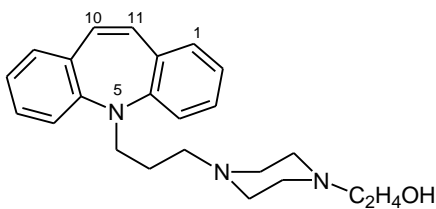
Triciklični antidepresivi sa centralnim azepinskim heterociklusom, hemijski predstavljaju derivate: dibenzo[*b,f*]azepina, 10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]azepina, dibenzocikloheptena, 10,11-dihidroderivati, dibenzooksepina, dibenzotiepina i dibenzodiazepina.

### 4.1.2.1. DERIVATI DIBENZO[*B,F*]AZEPINA

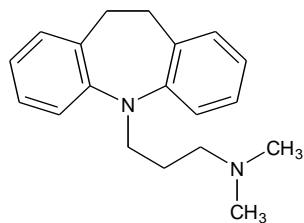
Triciklični antidepresivi, derivati dibenzo[*b,f*]azepina i 10,11-dihidroderivati, spadaju u prve triciklične antidepresive. Dihidroderivati imaju veći terapijski značaj pošto imaju manje izražene neželjene efekte.

**Opipramol** je 4-[3-(5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-il)propil]-1-piperazinanol, koji se u terapiji koristi kao dihidrohlorid. Opipramol spada u starije antidepresive koji imaju izražene brojne neželjene efekte, među kojima je najznačajnija kardiotoksičnost. Može da dovede i do povećanog rizika od suicida kod depresivnih pacijenata.

**Imipramin** hemijski predstavlja 10,11-dihidro-*N,N*-dimetil-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5- ilpropanamin. U terapiji se koristi so hidrohlorid. Oksidacioni proizvod koji se dobija oksidacijom sa blažim oksidacionim sredstvima (neke organske peroksi kiseline i drugi peroksidi) pod kontrolisanim uslovima je *imipramin N*-oksid. U biosredini takođe nastaje *N*-oksid kao aktivan metabolit.

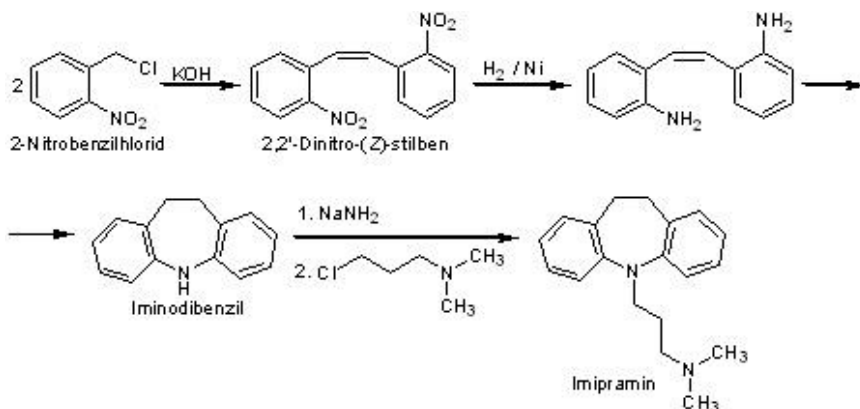


Opipramol



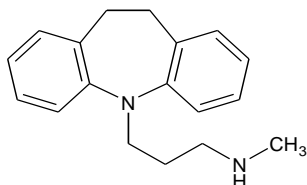
Imipramin

Sinteza imipramina se vrši iz *2-nitrobenzilhlorida*. Polazni proizvod se dimerizuje, a zatim katalitički redukuje do diaminostilbena, koji dalje podleže intramolekularnoj ciklizaciji i reakciji deaminacije. U baznoj sredini se dobijeni *iminodibenzil* alkiluje *dimetilamino-propilhloridom*. Šema sinteze je predstavljena na slici 4.1.

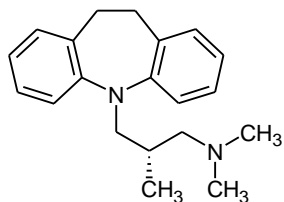


Slika 4.1. Sinteza imipramina

Oksidativnom demetilacijom nastaje *dezipramin*, aktivan metabolit koji se terapijski koristi kao antidepresiv i to so hidrohlorid.



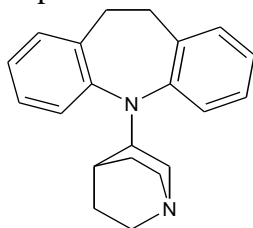
Dezipramin



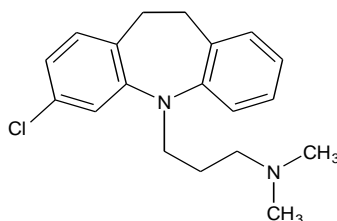
Trimipramin

**Trimipramin** se hemijski označava kao 10,11-dihidro-*N,N*, $\beta$ -trimetil-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-ilpropanamin. Daje se i parenteralno kao so maleat ili metansulfonat (mezilat). **Kvinupramin** je 5-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin, koji sadrži hinoklidinski heterociklus u strukturi terminalnog baznog centra.

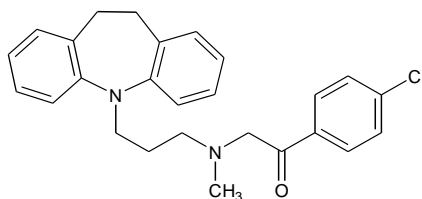
**Klomipramin** za razliku od imipramina, sadrži hlor u položaju C3. Hemijski predstavlja 3-hlor-10,11-dihidro-*N,N*-dimetil-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-il-propanamin. Terapijski se koristi hidrohlorid koji je higroskopan.



Kvinupramin

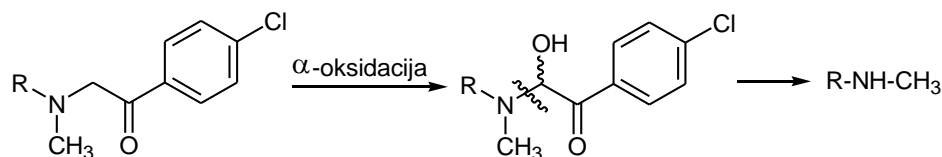


Klomipramin



Lofepramin

Neselektivni imipramin i parcijalno selektivan transporter noradrenalina, **lofepramin** intenzivno se biotransformišu do **desipramina**, koji je veoma snažan i selektivan inhibitor transporta noradrenalina. U biosredini  $\alpha$ -oksidacijom i cepanjem jako polarizovane C-N veze, nastaje desipramin. Biotransformacija loferamina se može predstaviti na sledeći način:



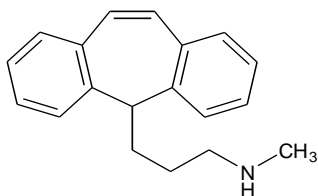
Slika 4.2. Biotransformacija lofepramina

Lofepramin se hemijski označava kao 1-(4-hlorfenil)-2-[[3-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*] azepin-5-il)propil]metilamino]etanon. Javlja se u više polimorfni oblika u čvrstom stanju. Fotosenzitivan je i nestabilan. Lako se degradira (supstituisani β-aminoketon) do desipramina. Pripada grupi novijih derivata imipramina sa manje izraženijim neželjenim efektima. U terapiji se koristi hidrohlorid.

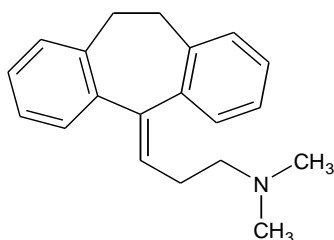
#### 4.1.2.2. DERIVATI DIBENZOCIKOHEPTENA I DIBENZOCIKLOHEPTANA

Izosternom zamenom atoma azota u dibenzo[*b,f*]azepinu sa  $sp^2$ -hibridizovanim ugljenikom, dobijeni su značajni antidepresivi, derivati dibenzocikloheptatriena i delimično hidrirani derivati.

**Protriptilin** hemijski predstavlja *N*-metil-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciklohepten-5-propanamin. Terapijski su značajniji 10,11-dihidrodervati, a predstavnik im je **amitriptilin**.



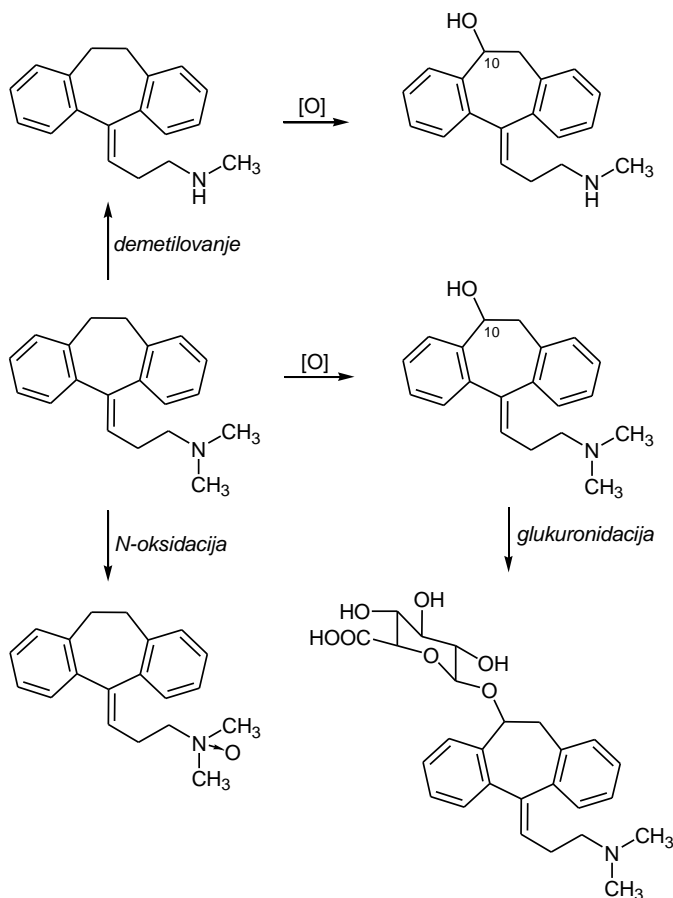
Protriptilin



Amitriptilin

Amitriptilin hemijski predstavlja 3-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciklohepten-5-iliden)-*N,N*-dimetil-1-propanamin. Slično imipraminu, amitriptilin ima malu selektivnost prema transporterima noradrenalina i serotonina, a metabolit nortriptilin je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina. Na osnovu ovih podataka se pretpostavlja da inhibitori transporta noradrenalina i serotonina i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ispoljavaju antidepresivne efekte nekim zajedničkim mehanizmom u CNS-u. Prema nekim teorijama, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina deluju indirektno modulacijom noradrenergičke funkcije. U terapiji se koristi *hidrohlorid* i *embonat*. Biotransformacija amitriptilina se može predstaviti na sledeći način:



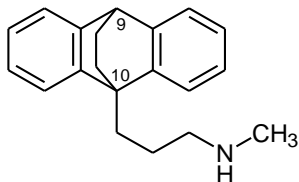


Slika 4.3. Biotransformacija amitriptilina

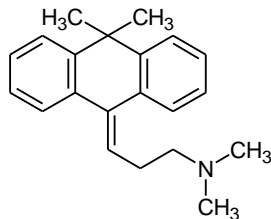
Aktivni metaboliti su *N*-oksid i *N*-demetilamitriptilin. *N*-demetilamitriptilin (**nortriptilin**) ima i terapijski značaj kao hidrohlorid. Centralni ciklus tricikličnog sistema pored sedmočlanog heterociklusa ja jednim ili dva heteroatoma, može biti i cikloheksan. Osnovni uslov za ispoljavanje antipsihotične aktivnosti je da centralni ciklus nema strukturne i elektronske uslove da postane aromatičan, čime se u geometriji molekula smanjuje ponencijalna planarnost, koja uvek dovodi do psihofarmakološke inaktivacije molekula.

Tako je ustanovljeno da uvođenje dodatnih grupa (npr. dve metil grupe ili etilenskog mosta) u položaj C9 i C10 centralnog šestočlanog ciklusa, sprečava potencijalnu planarnost triciklusa. Dobijeni derivati sa *endocikličnim* hibridizovanim  $sp^3$ -vezama u položaju C9 i C10 imaju veoma izraženu antidepresivnu aktivnost. Treba naglasiti sa *egzociklična*  $sp^2$ -hibridizacija ne dovodi do značajnog smanjenja

aktivnosti. **Maprotilin** je primer triciklične strukture gde je potencijalna planarnost tricikličnog sistema sprečena uvođenjem 9,10-etanskog mosta. Pošto je sekundarni amin, maprotilin je selektivniji inhibitor transporta noradrenalina.



Maprotilin



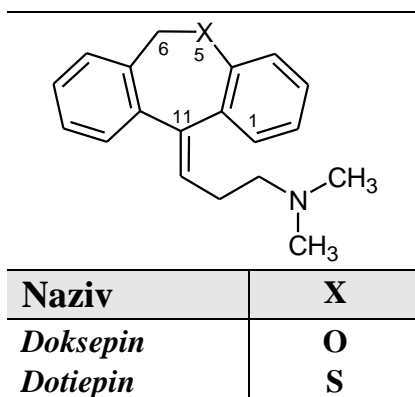
Melitracen

Ako je prisutan  $sp^2$ -hibridizovani sistem u centralnom ciklusu tricikličnog sistema, planarnost ovog sistema je onemogućena uvođenjem 2 metil grupe u položaju C10 (kao što je slučaj kod **melitracena**, koji hemijski predstavlja 3-(10,10-dimetil-9(10*H*)-antraceniiliden)-*N,N*-dimetil-1-propanamin).

Prema nekim autorima, *maprotilin* i *melitracen* su bili označeni kao članovi nove grupe antidepresiva, označeni kao *tetraciklični antidepresivi*. Ipak, u savremenoj literaturi se klasifikuju kao triciklični antidepresivi. Maprotilin i melitracen se koriste u terapiji kao hidrohloridi.

#### 4.1.2.3. TRICIKLIČNI DERIVATI SA DRUGIM HETEROATOMIMA

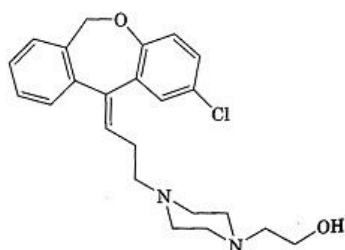
Izosternom zamenom u položaju C10 triciklusa (koji se označava kao 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciklohepten-5-iliden) sa kiseonikom ili sumporom koji su međusobno hemijski izosteri, dobijeni su antidepresivi koji imaju terapijski značaj. Uvođenje novih heteroatoma dovodi do promene prioriteta u načinu obeležavanja tricikličnog sistema. Značajni predstavnici ove grupe antidepresiva se mogu predstaviti opštom formulom:



**Doksepin** hemijski predstavlja 3-dibenzo[*b,e*]oksepin-11(6*H*)-iliden-*N,N*-dimetil-1-propanamin. Dobijen je u obliku uljane tečnosti, koja predstavlja smešu *Z*- i *E*-izomera, pri čemu je *Z*-izomer aktivan. Hidrohloridna i maleatna so dobro kristališu. Doksepin-hidrohlorid predstavlja smešu *Z*- i *E*-izomera. U biotransformaciji su zastupljene metaboličke reakcije koje su zastupljene i kod drugih antidepresiva. Nastali aktivni metaboliti utiču na farmakokinetički profil leka. Ovaj antidepresiv se koristi i kao lokalni antialergik, jer poseduje antihistaminsku i antiholinergičnu aktivnost.

**Dotiepin** je 3-dibenzo[*b,e*]tiepin-11(6*H*)-iliden-*N,N*-dimetil-1-propanamin, ispoljava i značajne neželjene efekte. Metaboliti koji nastaju oksidacijom sumpora do *sulfoksida* i *sulfona* su neaktivni.

**Pinoksepin**, za razliku od doksepina, sadrži hlor u C2, a u bočnom nizu sadrži bazni *N'*-hidroksietilpiperazinil radikal, koji potenciraju antipsihotičnu aktivnost.

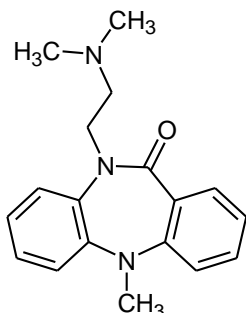


Pinoksepin

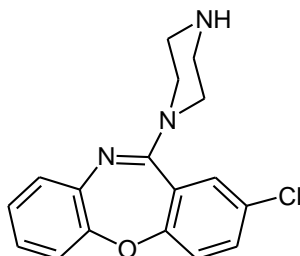
Esterifikacijom ili eterifikacijom hidroksietil grupe, dobijaju se derivati sa produženim dejstvom.

#### 4.1.2.4. TRICIKLIČNI I TETRACIKLIČNI ANTIDEPRESIVI SA DVA HETEROATOMA

Derivati dibenzodiazepina, dibenzooksepina i dibenzotiepina imaju antidepresivnu aktivnost.



Dibenzepin

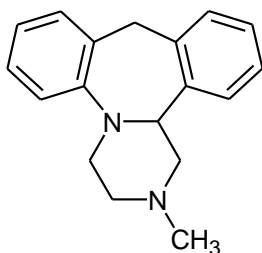


Amoksapin

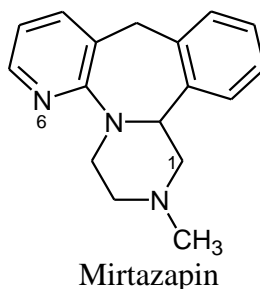
**Dibenzepin** je 10-[2-(dimetilamino)etil]-5,10-dihidro-5-metil-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4] diazepin-11-on.

**Amoksapin** sadrži hlor u tricikličnom sistemu. Amoksapin je 2-hlor-11-(1-piperazinil) dibenzo[*b,f*][1,4]oksazepin i strukturno je sličan **loksapinu**, koji predstavlja tercijarni amin (sadrži metilovan piperazinski ciklus) i ima primarno anksiolitično dejstvo. Kao sekundarni amin, amoksapin (aktivan metabolit loksapina) je antidepresiv.

**Mianserin** se hemijski označava kao 1,2,3,4,10,14*b*-heksahidro-2-metildibenzo[*c,f*] pirazino[1,2-*a*]azepin. Geometrija molekula mianserina je rigidna. Utvrđena je stereospecifična inhibicija preuzimanja noradrenalina; *S*(+)-izomer je oko 300 puta efikasniji inhibitor preuzimanja noradrenalina u odnosu na njegov enantiomer. Za razliku od (*S*)-izomera, *R*(+)-izomerima izraženiju  $\alpha$ -adrenergičku aktivnost.



Mianserin



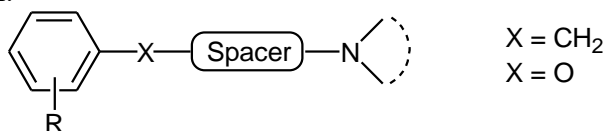
Mirtazapin

Minaserin je agonist i 5-HT<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2</sub> receptora. Prema tome ovaj atipični tetraciklični antidepresiv pripada grupi neselektivnih antidepresiva. Fotosenzitivan je, a u terapiji se koristi hidrohloid. U biotransformaciji mianserina, izolovani su oksidacioni proizvodi 8-*hidroksimianserin*, *N*-*oksid* i *N*-*demetilmianserin* kao aktivni metaboliti. **Mirtazapin** je strukturno sličan mianserinu. Hemijski se označava 1,2,3,4,10,14b-heksahidro-2-metilpirazino[2,1-*a*]pirido[2,3-*c*][2]benz-azepin, odnosno se može označiti kao 6-azamianserin. Pripada grupi novijih atipičnih antidepresiva. Vezuje se za serotoninske i noradrenalinske receptore. Pokazuje veći afinitet prema serotoninskim receptorima, a vezuje se i za α<sub>2</sub>-adrenergičke receptore CNS-a.

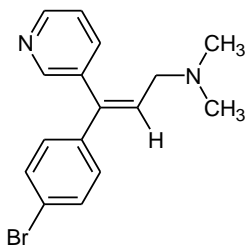
#### 4.1.2.5. ANTIDEPRESIVI SA STRUKTUROM ARIL I ARILOKSIALKILAMINA

Za razliku od tricikličnih, *aril* i *ariloksialkilamini* su antidepresivi novijeg datuma koji imaju veću selektivnost prema inhibiciji preuzimanja i transporta serotonina, dopamina i noradrenalina iz neuronskih sinapsi CNS-a. U ovoj grupi antidepresiva spadaju i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina: *fluoksetin*, *paroksetin*, *sertalin*, *fluvoksamin*, *reboksetin* i drugi koji su detaljnije obrađeni u posebnom poglavlju o serotoninskim agonistima i antagonistima.

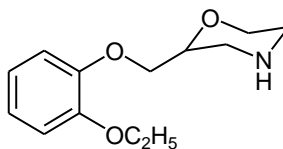
Opšta formula ove grupe antidepresiva se može predstaviti na sledeći način:



Minimalni strukturni zahtevi za inhibitore preuzimanja biogenih amina su: prisustvo aromatičnog ciklusa i alifatičnog azota koji su razdvojeni *spacerom* u obliku alifatičnog niza od oko 4C atoma. Atom ili grupa atoma, označena sa X može biti i polarna, dok alkil radikal R u različitim položajima fenil ostatka ima elektronegativne osobine. Ovaj strukturni uslov je karakterističan, ali nije selektivan za inhibitore preuzimanja serotonina, dopamina i noradrenalina.



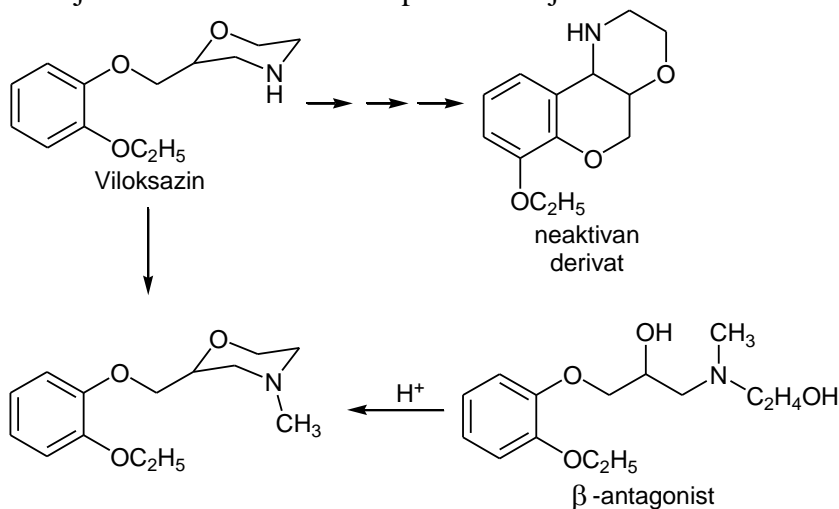
Zimeldin



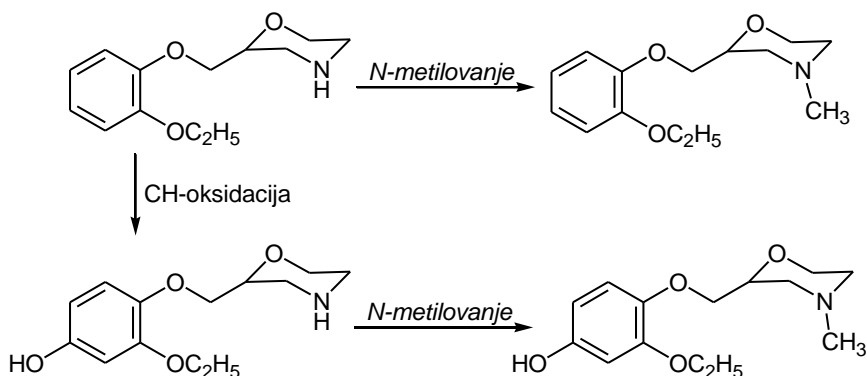
Viloksazin

**Zimeldin** hemijski se označava kao (Z)-3-(4-bromfenil)-N,N-dimetil-3-(3-piridinil)-2-propen-1-amin. Z-izomer je aktivan. Inhibira membransko prizimanje serotonina. U terapiji se koristi dihidrohlorid. Reakcijom oksidativnog N-demetilovanja, dobija se aktivni metabolit *norzimeldin*.

**Viloksazin** je antidepresiv koji inhibira preuzimanje noradrenalina, a dovodi i do promene brzine oslobađanja serotonina iz neuronskih vezikula. Spada u atipične antidepresive. Hemijski se označava kao 2-[(2-etoksifenoksi)metil]morfolin. Osnovni strukturni uslov za vezivanje viloksazina za receptore u CNS-u je fleksibilnost hidriranog heterociklusa i mogućnost fitovanja za odgovarajući receptor. Intramolekulskom ciklizacijom se dobija rigidan molekul koji je predstavljen na šemi i nema antidepresivno dejstvo.



Viloksazin je dobijen iz supstituisanog ariloksipropanolamina sintetisan kao potencijalni  $\beta$ -blokator koji u kiseloj sredini gradi intramolekulski etar (morfolinski heterociklus).



Slika 4.4. Biotransformacija viloksazina

U biotransformaciji viloksazina je izolovan aktivan metaboliti *N*-metilviloksazin. Fenolni derivat je neaktivan i izlučuje se kao glukuronid.

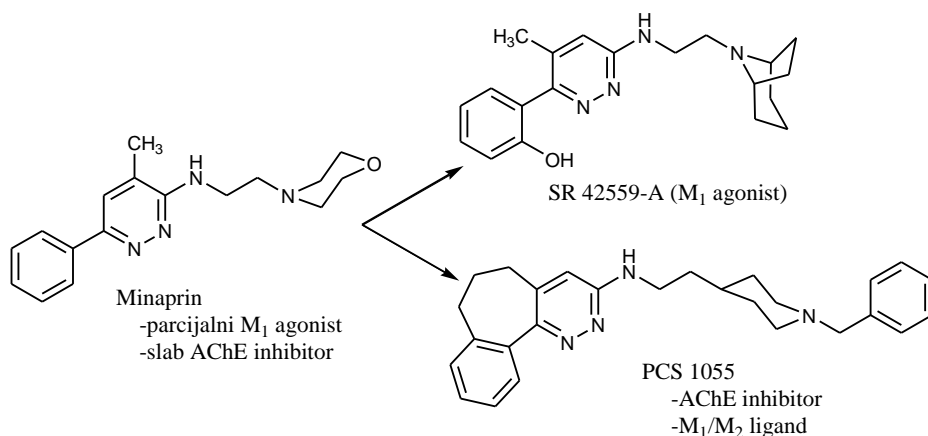
Stepen selektivnosti triciklični antidepresiva i inhibitora preuzimanja biogenih amina: *serotonina* (5-HT) *noradrenalina* (NA) i *dopamina* (DA) je predstavljen u Tabeli 4.1.

Naziv	IC <sub>50</sub>			Odnos selektivnosti IC <sub>50</sub>	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
<i>Sertalin</i>	0,058	1,2	1,1	21,0	19,0
<i>Fluvoksamin</i>	0,54	1,9	45,0	3,5	83,0
<i>Zimeldin</i>	4,5	12,0	43,0	2,7	9,6
<i>Norzimeldin</i>	0,45	0,36	21,0	0,8	47,0
<i>Fluoksetin</i>	0,27	0,74	12,0	2,7	44,0
<i>Klomipramin</i>	0,099	0,11	8,1	1,1	82,0
<i>Imipramin</i>	0,81	0,066	20,0	0,081	25,0
<i>Dezipramin</i>	3,4	0,0056	21,0	0,0016	6,2
<i>Amitriptilin</i>	1,2	0,13	13,0	0,11	11,0
<i>Nortriptilin</i>	1,7	0,025	11,0	0,0014	6,5
<i>Paroksetin</i>	0,0011	0,35	-	35	-

Iz prikazanih parametara sledi da je klasičan tričikični antidepresiv *klomipramin* selektivniji prema dopaminu, dok su *inhibitori ponovnog*

preuzimanja serotonina kao što su *fluoksetin*, *fluoksamin* i *paroksetin* različitog stepena seketivnosti prema serotoninu i noradrenalinu

**Minaprin** je takođe derivat morfolina. Spada u grupu atipičnih antidepresiva kao što je i *viloksazin*. Minaprin hemijski se označava kao *N*-(4-metil-6-fenil-3-piridazinil)-4-morfolinetanamin. U terapiji se koristi dihidrohlorid. Pored antidepresivnog dejstva, ispoljava i neke neželjene efekte kao što su: *M<sub>1</sub>-agonistička aktivnost* i *intiholinesterazna aktivnost*. Strukturnim promena u lipofilnom delu molekula (uvođenjem dugih struktura umesto morfolina), dobijeni su molekuli sa naglašenijom *M<sub>1</sub>* agonsitičkom aktivnošću (*SR 42559-A*) ili sa dvostrukim dejstvom (*PCS 1055*). Hemijske formule minaprina i analoga minaprina sa antiholinergičnom aktivnošću su predstavljeni na sledećoj šemi:



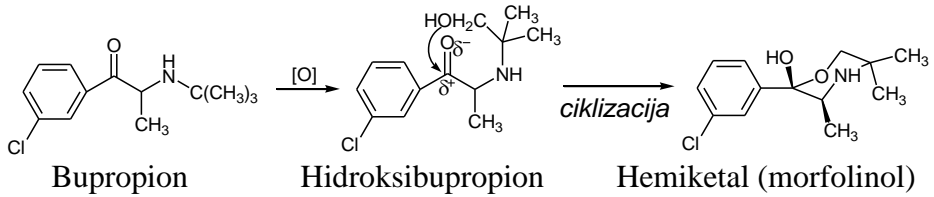
Slika 4.5. Struktura minarina i njegovi analozi sa antiholinergičnom aktivnošću

**Bupropion** hemijski se označava kao 1-(3-hlorfenil)-2-[(1,1-dimetiletetil)amino]-1-propanon. U terapiji se koristi u obliku racemske smeše soli hidrohlorida.

Mehanizam dejstva bupropiona je povezan sa inhibicijom transporta neurotransmitera, ali u potpunosti nije razjašnjen. Jedan ili više metabolita bupropiona su aktivni. Kod ljudi, bupropion se biotransformiše do dvaju stereoizomernih aminoalkohola, racemskog *treo*-aminoalkohola (*R,R-treo*) i racemskog *eritro*-aminoalkohola (*R,S-eritro*) (*treohidroksibupropion* i *eritrohidroksibupropion*), kao i *hidroksibupropion* i *morfolinol*. Biološka poluvremena eliminacije



ovih metabolita su određena. Hidroksibupropion je glavni metabolit kod depresivnih pacijenata. Aktivni metaboliti bupropiona ispoljavaju različit stepen aktivnosti kod različitih životinjskih vrsta. *Treo*hidroksibupropion i hidroksibupropion su deset (i više puta) manje aktivni u odnosu na bupropion.



U novije vreme je utvrđeno da produžena primena bupropiona smanjuje osetljivost noradrenalinskih neurona na stimulse, sugerišući da je delovanje bupropiona uglavnom povezano sa povećanjem oslobađanja noradrenalina, a ne sa inhibicijom transporta kako se ranije smatralo. Ustanovljeno je da bupropion deluje i na serotoninergički sistem.

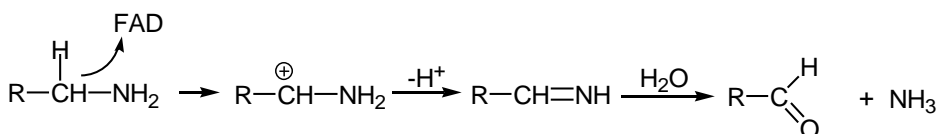
Bupropion kao slab inhibitor transporta dopamina ima slabo izražene sedativne, holinergičke, hipotenzivne ili anorektične osobine. Bupropion ne treba davati zajedno sa MAO inhibitorima, levodopom ili agonistima dopaminergičkih receptora. Koristi se u odvikavanju od pušenja.

## 4.2. INHIBITORI MONOAMINO OKSIDAZE (MAO INHIBITORI)

### Biolška uloga monoamino oksidaze

Monoamino oksidaza (MAO) je enzim lokalizovan u spoljašnjoj mitohondrijalnoj membrani. Ovaj enzim katalizuje oksidativnu deaminaciju različitih monoamina. Enzim je naročito lokalizovan u jetri, gde vrši detoksifikaciju različitih amina koji su redovni sastojci hrane. U grupi potencijalno kariditoksičnih i vazoaktivnih monoamina su: *tiramin, oktopamin, feniletanolamin i feniletilamin*. Enzim je takođe prisutan u neuronima sa omotačem koji sadrži monoamine i gde služi za regulisanje nivoa citoplazmatskih monoamino neurotransmitera. Postoje dve izoforme MAO enzima MAO<sub>A</sub> i MAO<sub>B</sub>. Oba izoenzima su prisutna u jetri i u velikom broju monoaminergičkih neurona, mada je MAO<sub>A</sub> predominantan u noradrenergičnim i dopaminskim neuronima, a MAO<sub>B</sub> u serotoninergičkim neuronima. Obe izoforme enzima imaju veliki broj supstrata, ali MAO<sub>A</sub> pokazuje veći afinitet za: *noradrenalin, adrenalin i serotonin*, a MAO<sub>B</sub> za *tiramin, feniletilamin, feniletanolamin i benzilamin*. Oba enzima su uključena u metabolizam *dopamina i triptamina*.

Mehanizam deaminacije primarnih i nekih sekundarnih amina u prisvo MAO enzima, može se predstaviti na sledeći način:



Eliminacijom vodonika  $\alpha$ -položaja primarnog amina se dobija intermedijerni reaktivni *karbonijum-jon* koji se otpuštanjem protona prevodi u *imin*. Adicijom vode, imin uz idvajanje amanojka, daje aldehid.

Biolški aktivna jedinjenja koja inhibiraju MAO enzim, razlikuju se prema brzini, stepenu specifičnosti i mehanizmu inhibicije. Aromatični amini sa  $\alpha$ -nesupstituisanim C atomom su inhibitori MAO enzima. Prisustvo aromatičnog ciklusa, hidrofobnim interakcijama

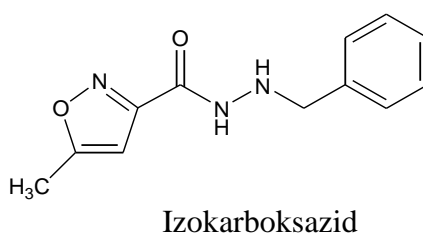
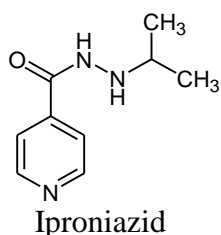
učestvije u vezivanju za aktivni centar enzima (utvrđeno je da je *m*-jodbenzilamin supstrat MAO enzima, dok je *o*-izomer njegov inhibitor).

Za razliku od tricikličnih antidepresiva, terapijski efekat inhibitora MAO enzima je brz, dovode do povećanja koncentracije noradrenalina i serotonina u sinapsama i do efektivnije stimulacije postsinaptičkih receptora od strane neurotransmitera. Kao sporedni efekat se javlja hipotenzivni efekat. Uzimajući u obzir kinetiku reakcije inhibicije i stepen selektivnosti prema MAO izoenzimima, razlikuje se nekoliko podgrupa inhibitora MAO enzima.

#### 4.2.1. IREVERZIBILNI I NESELEKTIVNI INHIBITORI MAO ENZIMA

Inhibitori MAO enzima su prvi antidepresivi koji su uvedeni u terapiju psihijatrijskih bolesti. Hidrofilan antituberkulotik izonijazid ispoljava i određeno antidepresivno dejstvo. Strukturnim promenama izonijazida, *N'*-alkilovanjem izonijazida, dobijen je **ipronijazid**, koji hemijski predstavlja 1-izonikotinoil-2-izopropilhidrazin. Ireveribilnu inhibitornu aktivnost prema MAO enzimu imaju jedinjenja neki hidrazidi, derivati ciklopropilamina i propargilamini (derivati 2-pripinilamina).

Pored hidrazida izonikotinske kiseline, dobijeni su i hidrazidi drugih heterocikličnih kiselina, koji su i *N'*-alkilovani. **Izokarboksazid** je hidrazid heterociklične kiseline (5-metilizoksazol-3-karboksilne kiseline) alkilovan je benzil radikalom.

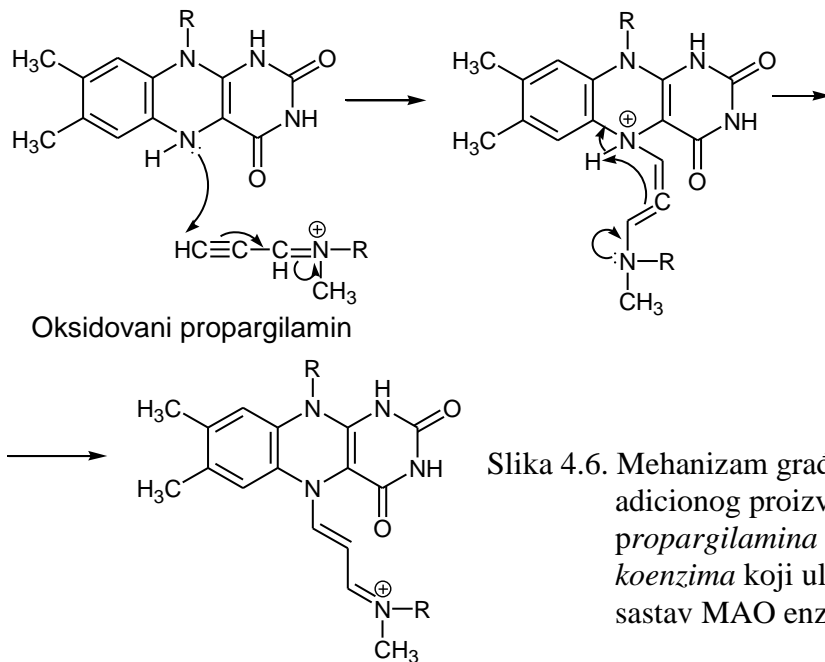


Zbog hepatotoksičnosti, ipronijazid i izokarboksazid kao ireverzibilni i neselektivni inhibitori MAO enzima se ne koriste u terapiji. Mehanizam ireverzibilnog vezivanja sa aktivnim centrom MAO enzima u čiji sastav ulazi FAD koenzim je dovoljno proučen.

U inicijalnoj fazi reakcije dolazi do redukcije *flavinadenin dinukleotida* (FAD koenzima) i oksidacije *propargilamina* do

odgovarajućeg oksidacionog proizvoda, koji ima katjonsku strukturu (videti sliku 4.6).

Mehanizam ireverzibilnog kovalentnog odnosno *suicidnog* vezivanja redukovanog FAD koenzima sa oksidacionim proizvodom propargilamina, se može predstaviti na sledeći način:



Slika 4.6. Mehanizam građenja adicionog proizvoda propargilamina i FAD-koenzima koji ulazi u sastav MAO enzima

Vodonik *inske* strukture oksidovanog amina je aktivan i gradi kovalentnu vezu sa azotom *N5* FAD-koenzima. Prelazno stanje je *alenska struktura* koja se dalje intramolekularno preuređuje hidridnim pomeranjem i građenjem jake kovalentne veze u položaju *N5* FAD-koenzima (nastaje stabilan dienski *N5* adicioni proizvod).

Ireverzibilnom inhibicijom enzima se povećava koncentracija biogenih amina u dopaminergičnim neuronima CNS-a, što deluje povoljno u nekim depresivnim stanjima. Pored ovog značajnog terapijskog dejstva, neselektivni ireverzibilni inhibitori MAO enzima imaju veoma izražene neželjene efekte: hepatotoksičnost, kardiotoksičnost, koji se javljaju kao posledica *lek-hrana* interakcije sa namirnicama, bogatim *tiraminom* (fermentisani sirevi, pivo, vino i druge namirnice). Pored interakcije sa hranom, utvrđene su i interakcije sa drugim lekovima, ako se istovremeno koriste. Hepatotoksičnost potiče od metaboličkih proizvoda koji nastaju iz derivata hidrazina (nastanak slobodnih radikala). Ovaj neželjeni efekat je izražen kod

populacije ljudi kod kojih je izrazito brza metabolička reakcija *acetilovanja* derivata hidrazina u jetri (brzi acetilatori). Kardiotoksičnost je javlja kao posledica nagomilavanja biogenih amina egzogenog porekla u sistemskej cirkulaciji.

Primarni i sekundarni amini su inhibitori enzima, dok se za tercijarne amine pretpostavlja da prethodnom biotransformacijom prevode u aktivne metabolite (reakcijom *N*-dealkilovanja). Navedena jedinjenja reverzibilno i neselektivno inhibiraju MAO enzime.

Prvobitno uvedeni inhibitori MAO enzima su kao antidepresivni lekovi ispoljavali veoma veliki broj neželjenih efekata. Konstatovano je da izazivaju hipotenziju, glavobolju, blage antiholinergičke efekte: suva usta, konstipacija, zamagljen vid. Mnogo ozbiljniji neželjeni efekti su povezani sa činjenicom da prvu grupu sintetisanih MAO inhibitora ireverzibilno inhibiraju enzim u CNS-u i drugim organima. Sa hroničnom terapijom, inhibicija enzimske aktivnosti ispoljava kumulativnost i može dovesti skoro do kompletne inhibicije enzima, koji se nalazi u jetri, gde je njegova značajna uloga u detoksikaciji različitih egzogenih, biološki potencijalno aktivnih amina koji su sastojci namirnica.

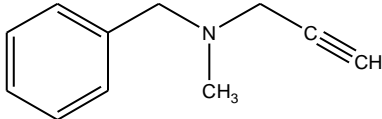
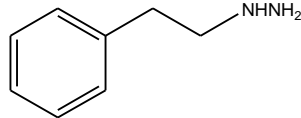
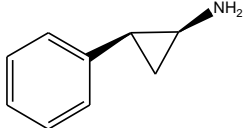
Inhibicija MAO enzima jetre dovodi do “*wine & cheese*“ sindroma, sa veoma izraženim neželjenim kardiovaskularnim efektima prouzrokovanih aminima, koji vode poreklo iz namirnica kao što je *tiramin*. Ovaj sindrom prate glavobolje i hipertenzija, koja može biti uzročnik i drugih neželjenih događaja kao što je cerebralna hemoragija. Zbog duge inhibicije MAO enzima koju prouzrokuju ovi ireverzibilni enzimski inhibitori, predostrožnosti vezane za ishranu moraju trajati najmanje 14 dana posle prestanka terapije. Terapijski su značajne i interakcije ovih lekova sa drugim lekovima. Ozbiljne interakcije koje se manifestuju kao hipertenzivne krize, mogu se pojaviti sa lekovima kao što su: *petidin*, *levodopa*, *amfetamin*, *efedrin*, triciklični antidepresivi i inhibitori preuzimanja serotonina.

## Odnos između strukture i dejstva

Strukturni uslov za inhibitornu aktivnost je prisustvo primarne i sekundarne amino grupe, kao i hidrofobni aromatični ciklus na rastojanju od 4,5 do 5 Å u odnosu na bazni centar. Inhibitori MAO enzima u biosredini, odnosno u fiziološkim uslovima pH sredine, uglavnom su zastupljeni u katjonskom obliku.

Pored derivata hidrazida i hidrazina (*fenelzin*), utvrđeno je da inhibitornu aktivnost prema MAO enzimu imaju i neki primarni amini (*tranilcipromin*) i brojni tercijarni amini, poznati pod zajedničkim nazivom *propargilamina* (*pargilin*, *selegilin* i *hlorogilin*). *Propargilamini* su *inski* tercijarni amini, derivati 2-propinilamina. *Tranilcipromin* je primarni amin koji hemijski predstavlja *trans*(±)-fenilciklopropilamin. Uvođenje supstituenta u položaj C1 i C2 ciklopopana dovodi po pojave stereizomerije i stereoselektivne MAO inhibitorne aktivnosti. *Trans*-izomer je aktivan kao inhibitor, dok *cis*-izomer je neaktivan. Ovo jedinjenje je manje polarno u odnosu na ostale ne selektivne inhibitore. Derivati hidrazina i propargilamina sa hemijskom nomenklaturom i hemijskim formulama su predstavljeni u tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Ireverzibilni i neselektivni inhibitori MAO enzima

Naziv	Struktura i hemijski naziv	Selektivnost
<i>Pargilin</i>	 <i>N</i> -metil- <i>N</i> -2-propinilbenzilamin	<i>MAO<sub>A</sub>/MAO<sub>B</sub></i>
<i>Fenelzin</i>	 2-feniletihidrazin	<i>MAO<sub>A</sub>/MAO<sub>B</sub></i>
<i>Tranilcipromin</i>	 <i>trans</i> (±)-2-fenilciklopropilamin	<i>MAO<sub>A</sub>/MAO<sub>B</sub></i>

## 4.2.2. IREVERZIBILNI I SELEKTIVNI INHIBITORI MAO ENZIMA

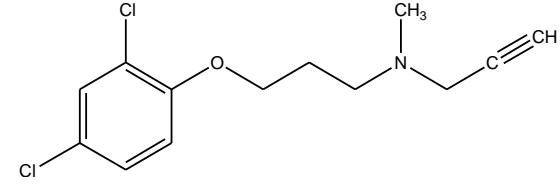
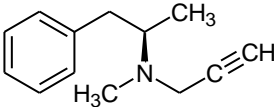
Sinteza jedinjenja sa većom selektivnošću u odnosu na pojedine izoenzime je dovela do razvoja bezbednijih, novijih antidepresiva sa daleko boljim terapijskim indeksom u odnosu na nespecifične i ireverzibilne inhibitore MAO enzima. Molekulska struktura *tranilcipromina* i njegova stereoselektivna inhibitorna aktivnost su predstavljale osnovu za druge strukturne modifikacije pre svega u središnjem delu molekula koji vode dobijanju selektivnijih molekula. Veća selektivnost prema MAO<sub>A</sub> izoenzimu je postignuta uvođenjem heteroatoma, koji je vezan za aromatični heterociklus na rastojanju od oko 5 Å u odnosu na bazni centar, kao i uvođenjem elektron-donornih grupa na aromatičnom heterociklusu. Izoenzim MAO<sub>A</sub> se selektivnije vezuje za *serotonin*, a MAO<sub>B</sub> se selektivnije vezuje za *noradrenalin*. Prema stepenu lipofilnosti, inhibitori MAO<sub>A</sub> enzima su hidrofилниji u odnosu na inhibitore MAO<sub>B</sub> izoenzima.

**Hlorogilin** [*N*-metil-*N*-2-propenil-3-(2,4-dihlorfenoksi)propilamin] je selektivniji u odnosu na enzim koji se predominantno vezuje za serotonin (MAO<sub>A</sub> enzim). Bočni niz od 4 atoma razdvaja bazni centar od aromatičnog ciklusa i 3C atoma od protonovanog azota i vodonične veze koju gradi etarska grupa u interakciji sa enzimom (derivat ariloksipropilamina). To su delovi strukture, koji su odgovorni za relativnu selektivnost u odnosu na MAO<sub>A</sub> izoenzim. Enzimska selektivnost zavisi i od doze. U većim dozama, stepen selektivnosti opada.

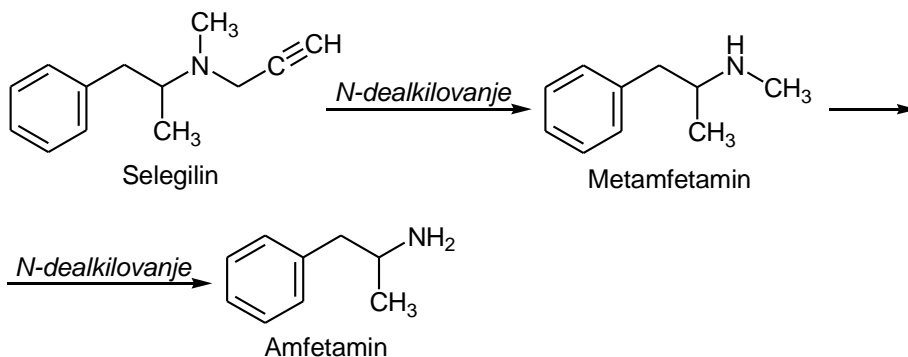
**Selegilin** hemijski predstavlja *N*-metil-*N*-2-propinil-*N*-fenilpropil-2-amin. Utvrđena je stereospecifičnost u aktivnosti selegilina. Levoaktivni izomer poznat je i pod nazivom ***L-deprenil***, koji je znatno aktivniji kao MAO<sub>B</sub> inhibitor. Ima lipofilnije osobine u odnosu na pargilin. Selegilin se terapijski koristi kao hidrohlorid, koji je dobro rastvorljiv u vodi. Fotosenzitivan je, dobro se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i u znatnim koncentracijama prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Ako se daje u farmaceutskim preparatima za bukalnu primenu, profil biotransformacije selegilina se znatno razlikuje u odnosu na gastrintestinalni apsorpciju. Udeo navedenih reakcija biotransformacije je znatno manje izražen. U tabeli 4.3. su predstavljene strukturne hemijske formule i nazivi selektivnih ireverzibilnih i reversibilnih inhibitira MAO enzima.

Tabela 4.3. Ireverzibilni i selektivni inhibitori MAO enzima

<b>Hlorogilin</b>		<b>MAO<sub>A</sub></b>
<b>Selegilin</b>		<b>MAO<sub>B</sub></b>

U biotransformaciji *selegilina*, utvrđeno je prisustvo većeg broja metabolita. Reakcijom *N*-demetilacije nastaje *N*-demetilselegilin (*norselegilin*), *metamfetamin* i *amfetamin*. Biotransformacija selegilina se može predstaviti na sledeći način:

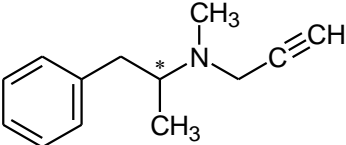
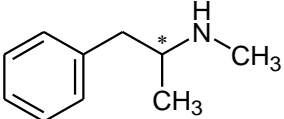
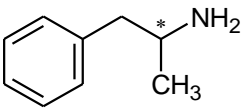


Slika 4.7. Biotransformacija selegilina

U tabeli 4.3. su predstavljene strukturne formule *L*(-)*selegilina* i njegovih amfetaminskih metabolita. Navedeni metaboliti pokazuju različit stepen stereoselektivnosti prema MAO<sub>B</sub> izoenzimu.



Tabela 4.3. Struktura aktivnih metabolita selegilina i odnos aktivnosti stereoizomera

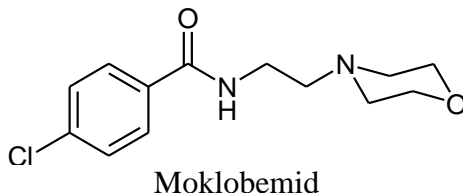
Formula i naziv	Aktivnost	Odnos
 <p><i>Selegilin</i></p>	<i>MAO<sub>B</sub> inhibicija</i>	(-) $\gg$ (+)
 <p><i>Metamfetamin</i></p>	<i>amfetaminski efekti</i>	(-) < (+)
 <p><i>Amfetamin</i></p>	<i>amfetaminski efekti</i>	(-) $\ll$ (+)

Pretpostavlja se da su amfetaminski metaboliti selegilina primarno odgovorni za insomniju i neke druge neželjene efekte.

Za razliku od selegilina, stereospecifična biološka aktivnost *amfetamina* i *metamfetamina* je vezana za (+)-enantiomere čiji je udeo u ovim stereospecifičnim reakcijama biotransformacije znatno manji. Selegilin ne dovodi do neželjene interakcije sa tiraminom i predominantno inhibira MAO<sub>B</sub> izoenzim. Ne ispoljava hepatotoksičnost, a hipotenzivni efekat je značajno izražen. Upotreba selegilina kao antiparkinsonika predstavlja dodatnu terapiju koja eliminiše neke neželjene motorne efekte u toku progresije bolesti. Selegilin inhibicijom MAO<sub>B</sub> enzima, inhibira metabolički put oksidativne deaminacije noradrenalina, čiji povećan nivo u neuronima inhibira slobodne radikale, uključujući i *superoksid* odgovoran za progresivno autooštećenje neurona.

### 4.2.3. REVERZIBILNI I SELEKTIVNI INHIBITORI MAO<sub>A</sub> ENZIMA

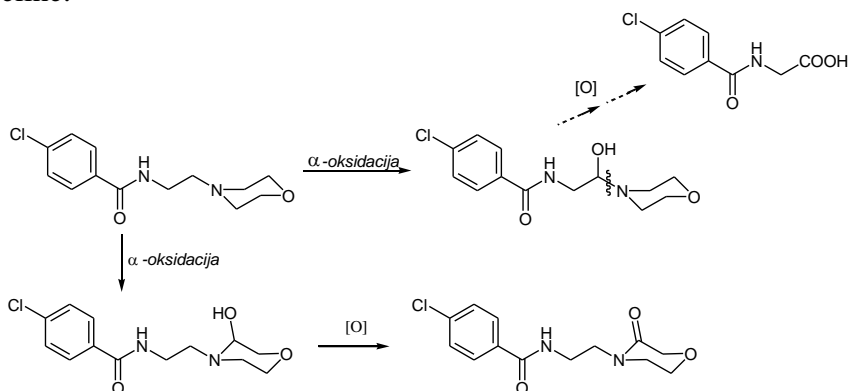
Noviji reverzibilni i selektivni inhibitor MAO enzima je *moklobemid*, koji deluje inhibitory samo na jednu izoformu odnosno MAO<sub>A</sub>, dok periferni MAO<sub>B</sub> enzim jetre ostaje u aktivnom obliku, tako da ne dolazi do interakcije *lek-hrana*. Moklobemid se hemijski označava kao 4-hlor-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]benzamid. U terapiji se koristi hidrohlorid. Elektronegativni hlor u *p*-položaju, može biti supstituisan nekim drugim halogenom kao što je fluor ili trifluormetil grupa. Kao reverzibilni inhibitor, moklobemid nema kumulativni efekat, te neželjeni efekti nisu česti.



Moklobemid je relativno bezbedan, kada se daje u kombinaciji sa lokalnim vazokonstriktorima iz grupe fenilalkilamina kao što su *efedrin* i *pseudoefedrin*.

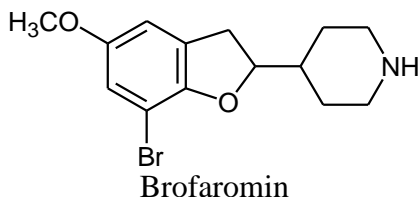
U savremenom dizajniranju novih antidepresiva ove grupe, istraživanja su usmerena na razvoju selektivnih MAO<sub>A</sub> i MAO<sub>B</sub> inhibitora. Selektivni MAO<sub>B</sub> inhibitori su klinički ispitivani u lečenju šizofrenije, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti.

Biotransformacija moklobemida uz deaminaciju i  $\alpha$ -oksidaciju daje brojne oksidacione proizvode. Oksidativnom deaminacijom nastaje aktivni metabolit primarni alkohol koji se oksidiše do karboksilne kiseline.



Izolovan je i neaktivan glavni metabolit koji hemijski predstavlja **laktam moklobemida**, koji može dalje da se hidrolitički degradira do supstituisane aminokso karboksilne kiseline. Izolovani su i drugi oksidacioni proizvodi kao neaktivni metaboliti od kojih su neki predstavljeni u šemi biotransformacije moklobemida.

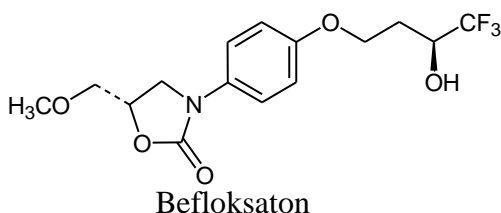
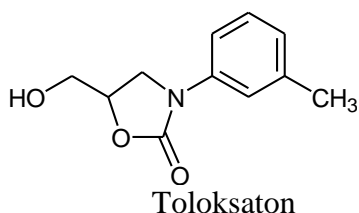
U različitim fazama kliničkih ispitivanja se nalaze derivati dihidrobenzofurana, oksazolidina, hlorpikolinamida, morfolina i piperidina kao MAO inhibitori.



**Brofaromin** hemijski se označava kao 2-(4-piperidinil)-5-metoksi-7-brom-2,3-dihidrobenzofuran. U odnosu na kiseonik 2,3-dihidrobenzofuranovog ciklusa *p*-položaju se nalazi elektronegativna  $-OCH_3$  grupa.

Analozi 3,5-disupstituisanog 2-oksazolidinona su veoma selektivni reverzibilni inhibitori MAO<sub>A</sub> enzima. Oksazolidinon-2 je nestabilan u baznoj i kiseloj sredini. Hidrolitičkom degradacijom i dekarboksilacijom, *N*-spstituisani analozi oksazolidinona daju *N*-supstituisane 2-aminoalilalkohole.

**Toloksaton** je analog oksazolidinona. Hemijski se označava kao 5-(hidroksimetil)-3-(3-metilfenil)-2-oksazolidinon.



Selektivniji inhibitor MAO<sub>A</sub> **befloksaton** hemijski se označava kao (5*R*)-5-(metoksimetil)-3-[4-[(3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroksibutoksi]fenil]-2-oksazolidinon. Befloksaton pripada grupi visoko selektivnih inhibitora. Definsan je sledeći redosled opadajuće selektivnosti MAO<sub>A</sub> inhibicije: *befloksaton* > *brofaromin* > *moklobemid*.