

# Anksiolitici

Dragana Markovic

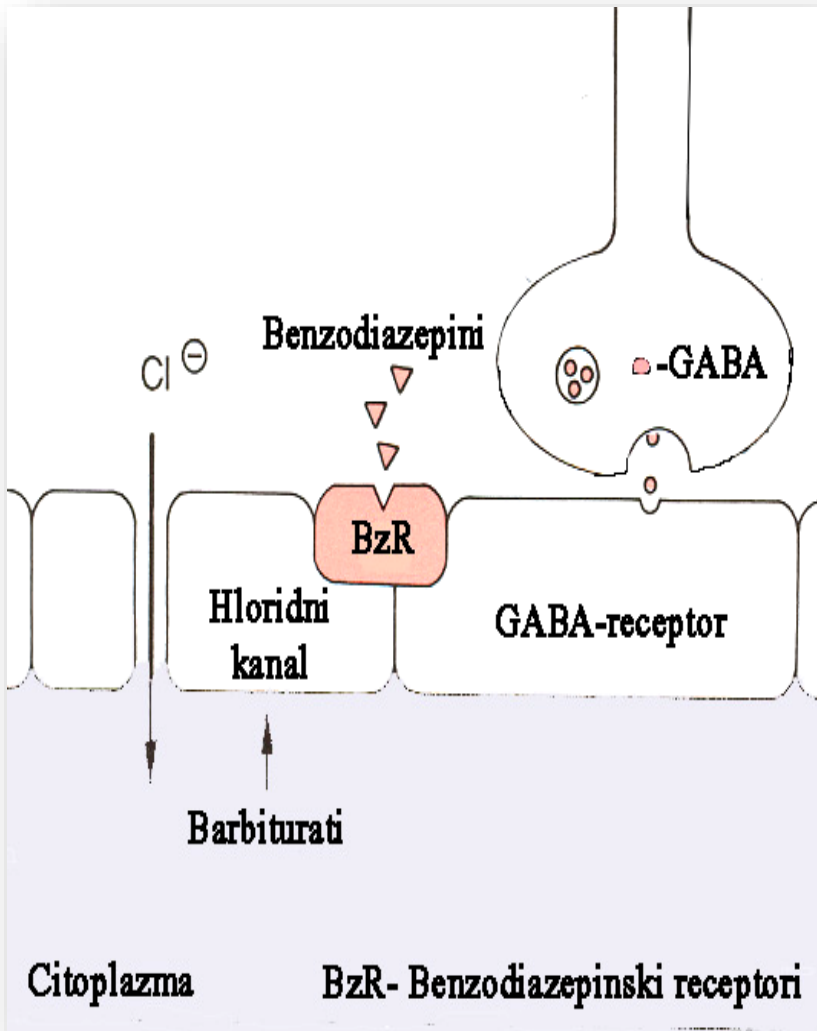
**Anksioznost** je psihicko stanje koje se ispoljava unutrašnjom napetoscju, uznemirenoscu, strahom i osjecajem nelagodnosti

Pracena je vegetativnim simptomima: tahikardija, ubrzano disanje, znojenje, tremor

Anksiolitici su lijekovi koji se koriste za ublazavanje laganih psihickih poremećaja, neuroza (percepcija realnosti nije poremećena, kao kod psihoza)

Djelovanje anksiolitika: sedacija, smanjenje straha i napetosti, ali i: antikonvulzivi, centralni miorelaksansi i centralni antihipertenzivi

## GABA receptorski kompleks



### **GABAA i GABAC**

(jonotropni receptori)

### **GABAB**

(metabotropni receptori)

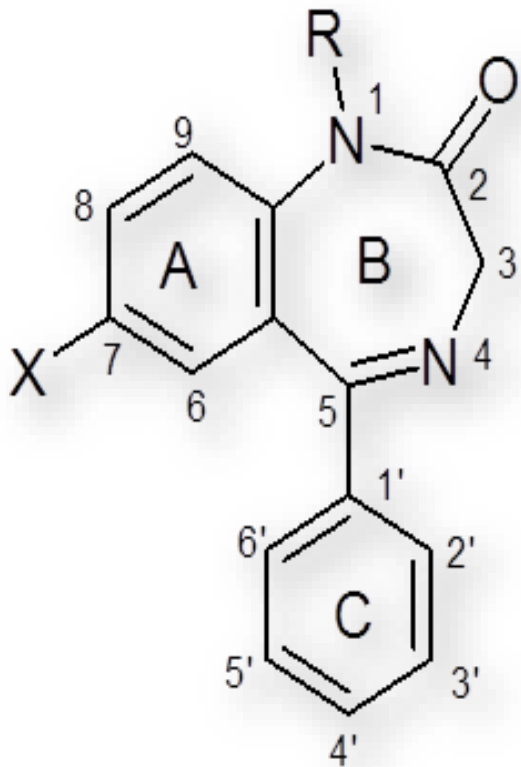
Benzodiazepini i barbiturati:  
pojacavaju aktivnost GABA

**Benzodiazepini** povecavaju  
ucestalost otvaranja Cl kanala

**Barbiturati** povecavaju duzinu  
otvorenosti Cl kanala

# Anksiolitici - veza strukture i dejstva

## 5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on



A i C – aromaticni

Zamjena prstena A heterociklusom smanjuje aktivnost

Prisustvo okso grupe u C2 obezbjedjuje optimalnu aktivnost

Supstituent u C7 (X):

- halogen ili NO<sub>2</sub>: ↑ aktivnost
- o,p-dirigujuca grupa: ↓ aktivnost
- supstitucija na drugim mestima u A: ↓ aktivnost

C2: sa ili bez karbonilne grupe

(izosterno zamjeniti tioketo grupom -aktivni derivati)

(mogucnost vezivanja smanjena, zadržano dejstvo)

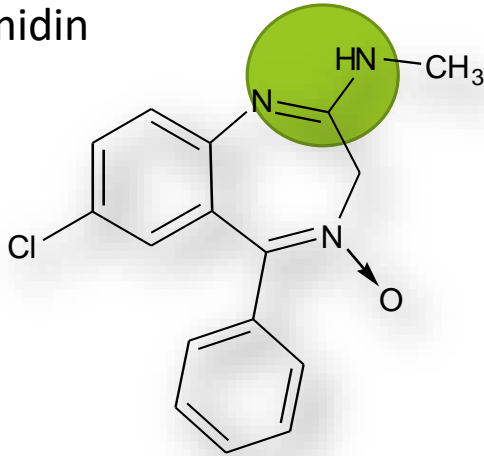
C3-OH glavni metaboliti (aktivni)

Supstitucija u 2' ili 2',6' elektronegativnim grupama ↑

Supstitucija u 4' znacajno smanjuje aktivnost

# Benzodiazepini bez karbonilne grupe u C2

Slabo bazne osobine-  
amidin



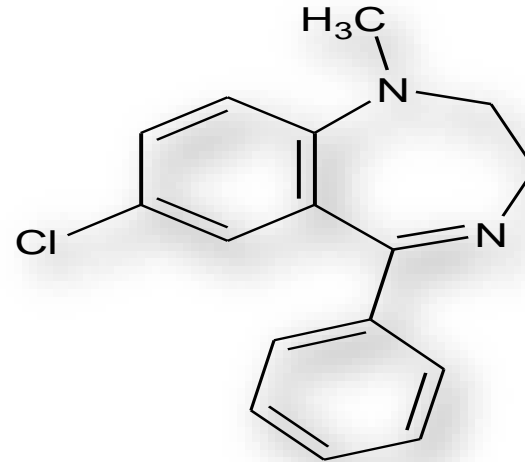
## Flordiazepoksid

7-hlor-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-  
benzodiazepin-2-amin 4-oksid

Lipofilan

Dugo dejstvo

So hidrohlorid



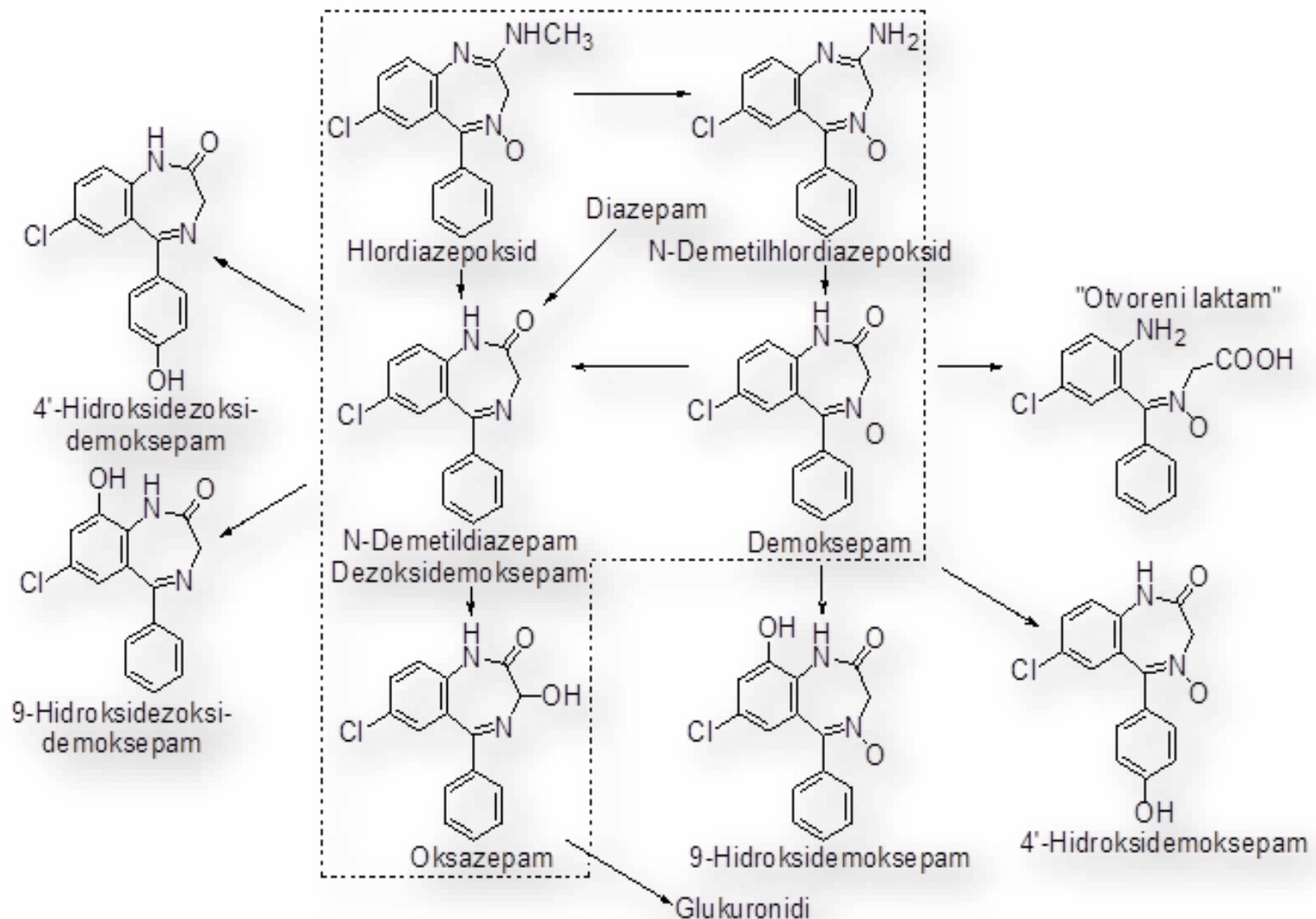
## Medazepam

7-hlor-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil  
-1*H*-1,4-benzodiazepin

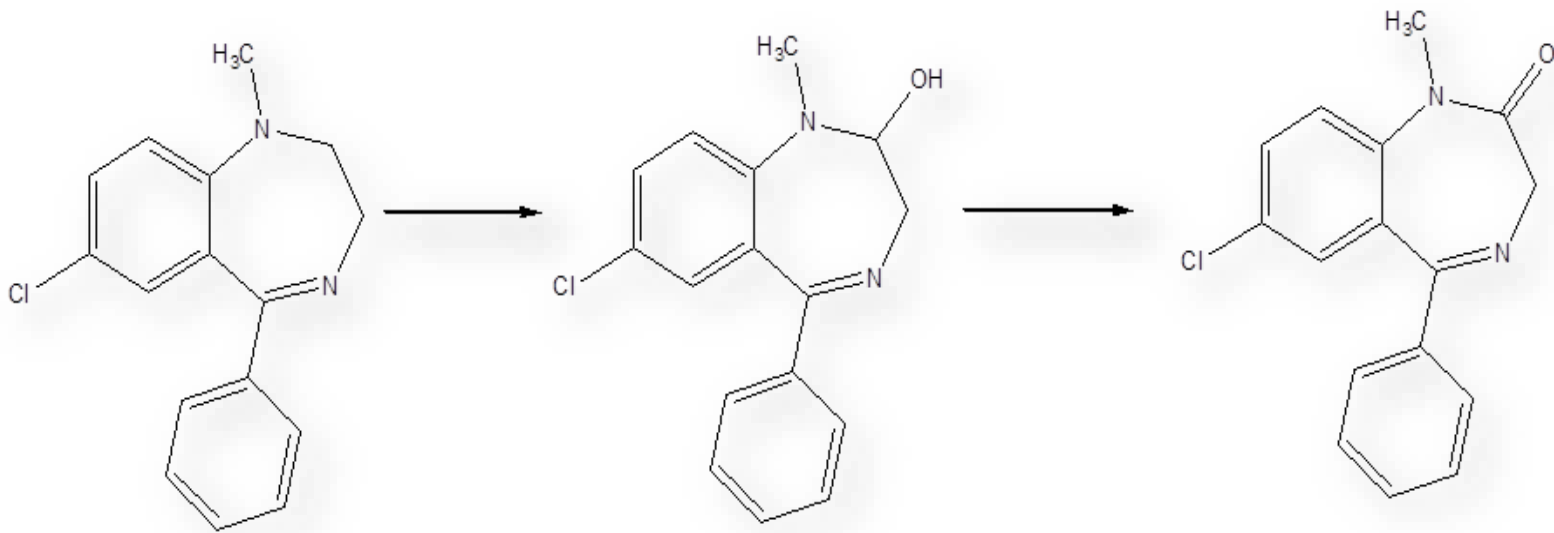
Bazne osobine

So hidrohlorid

# ***Biotransformacija hlordiazepoksida i Diazepam (N1 alkilovani benzodiazepini)***



# ***Biotransformacija medazepama***



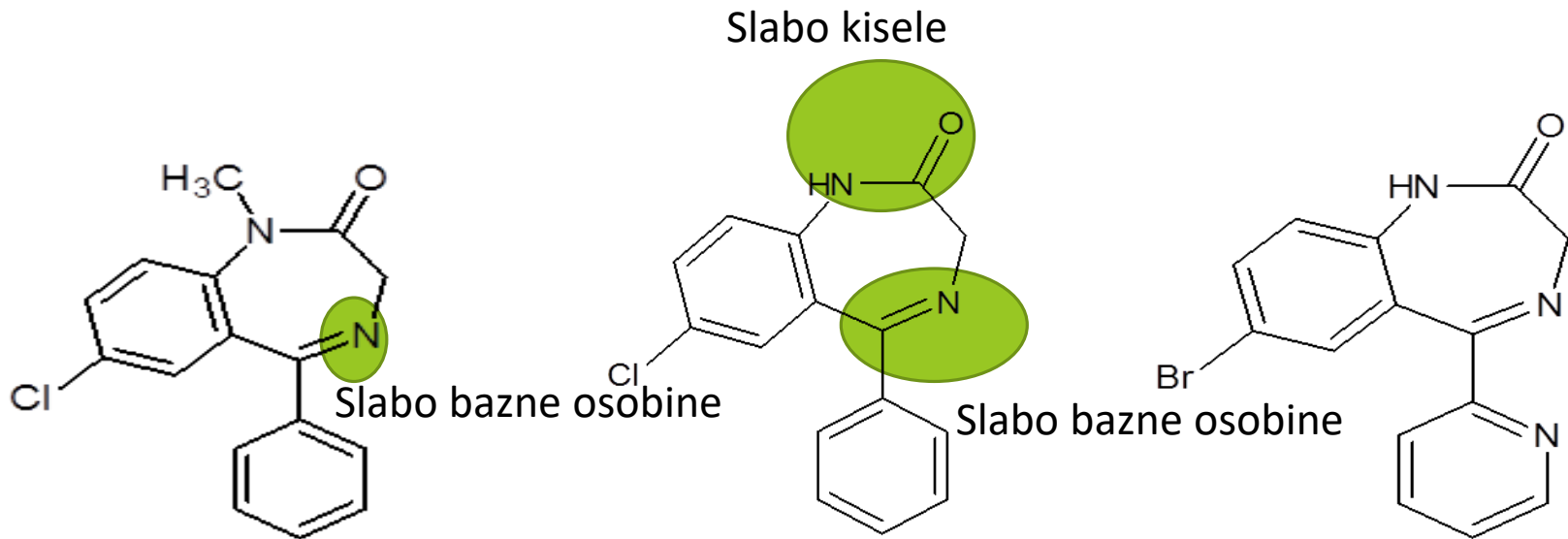
**MEDAZEPAM**

**2-HIDROKSIMEDAZEPAM**

**DIAZEPAM**

Aktivan

# Benzodiazepini sa karbonilnom grupom u C2



**Diazepam**

**Nordazepam**

**Bromazepam**

**7-hlor-1,3-dihidro-  
1-metil-5-fenil-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-on**

**7-hlor-1,3-dihidro-  
5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-  
2-on**

**7-bromo-1,3-dihidro-5-  
(2-piridinil)-2H-1,4-  
benzodiazepin-2-on**

**Lipofilan  
bazan**

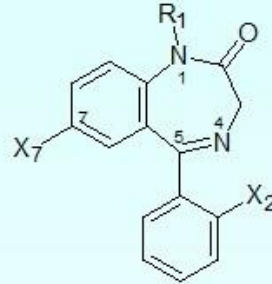
**Manje lipofilan  
amfoteran**


**Polarniji  
amfoteran**

Manje stabilni, hidroliza, fotosenzibilni  
Antikonvulzivno I miorelaksantno dejstvo



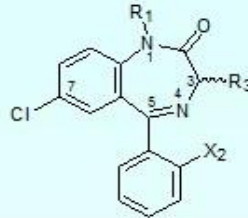
# Benzodiazepini - derivati diazepama



<u>Naziv</u>	$R_1$	$X_7$	$X_2$
<i>Diazepam</i>	$-\text{CH}_3$	Cl	H
<i>Prazepam</i>	$-\text{CH}_2-$ 	Cl	H
<i>Nimetazepam</i>	$-\text{CH}_3$	H	$\text{NO}_2$
<i>Halazepam</i>	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	Cl	H
<i>Pinazepam</i>	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	Cl	H
<i>Flurazepam</i>	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Cl	F
<i>Fludiazepam</i>	$-\text{CH}_3$	Cl	F

Dugodjelujući i lipofilni anksiolitici

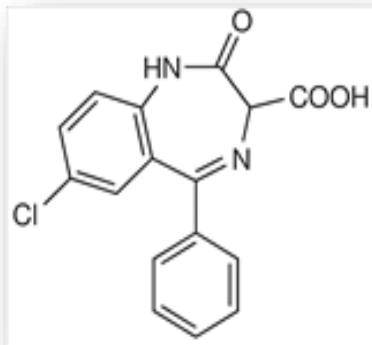
# Benzodiazepini - analozi oksazepama



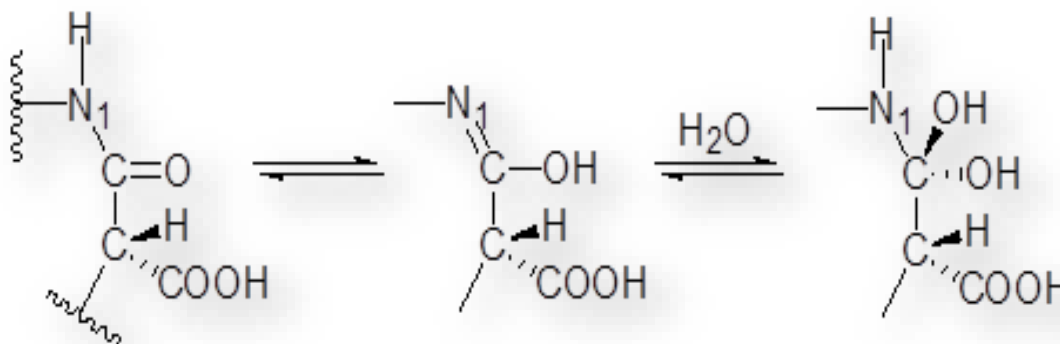
Naziv	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>
<i>Cinolazepam</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	-OH	F
<i>Lormetazepam</i>	-CH <sub>3</sub>	-OH	Cl
<i>Temazepam</i>	-CH <sub>3</sub>	-OH	H
<i>Oksazepam</i>	-H	-OH	H
<i>Lorazepam</i>	-H	-OH	Cl
<i>Hlorazepinska kiselina</i>	-H	-COOH	H

Polarniji, manje stabilni, esterifikacija prodrug  
Akutna anksiozna stanja

# Kisele osobine i gemdiolni oblik hlorazepinske kiseline



Gemdiol nastaje u rastvoru i u cvrstom stanju



Hlorazepinska kiselina

Antikonvulziv, miorelaksans

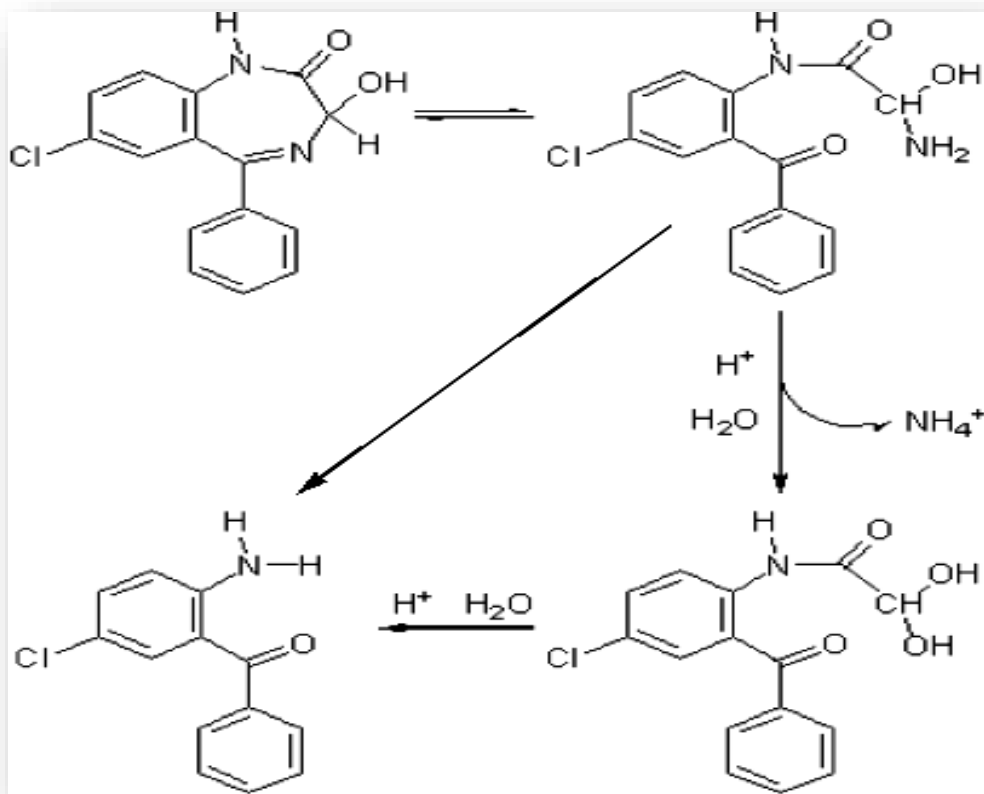
Fotosenzitivna

Molekulski oblik i mono kalijumova so su nestabilni (higroskopna, fotosenzitivna)

Dikalijumova so-stabilnija

Prodrug - dekarboksilacijom u kiseloj sredini se prevodi u nordazepam (in vivo)

# Hidroliza oksazepama i N1 nesupstituisanih benzodiazepina



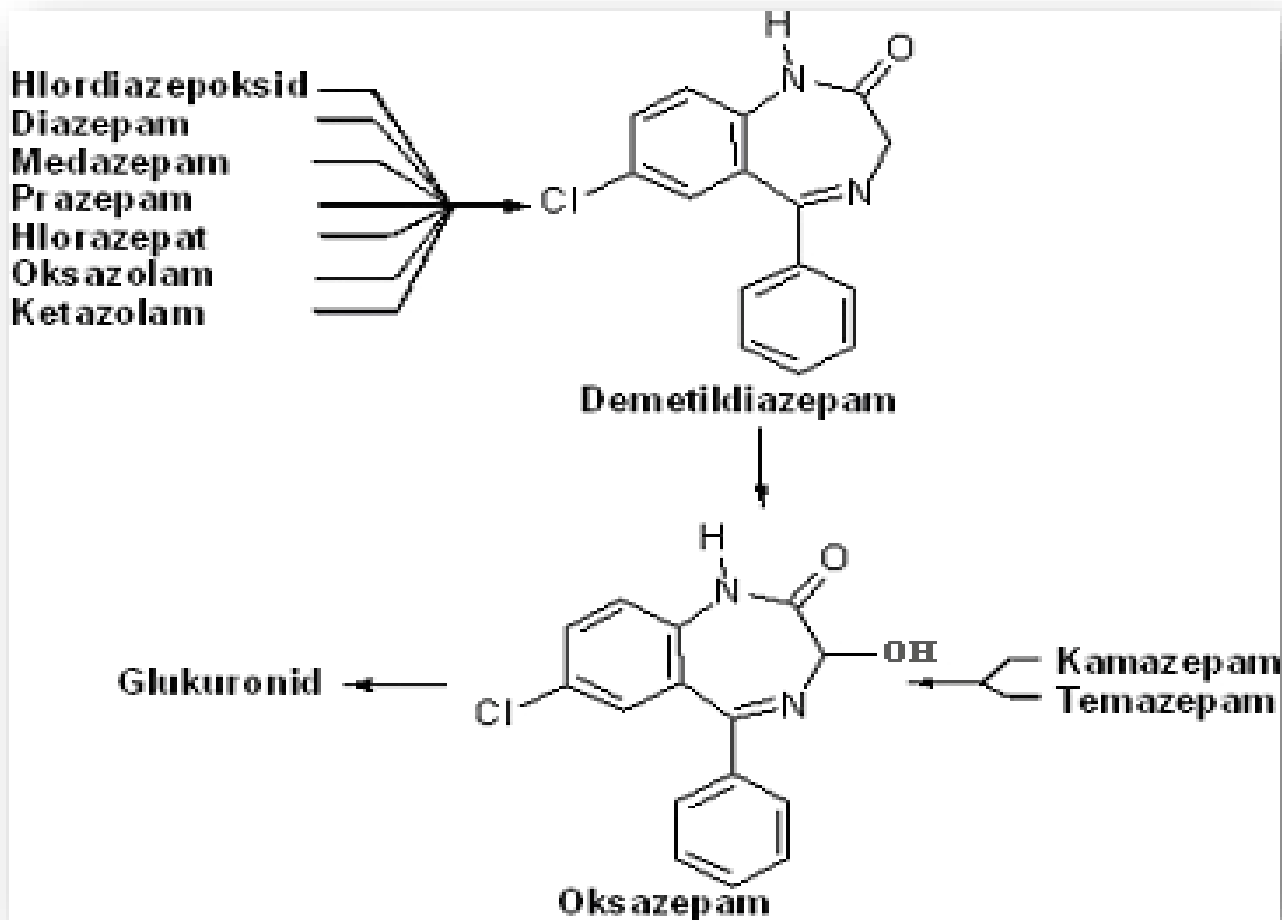
**2-amino-5-hlorbenzofenon**  
**Necistoca**

## In vitro nestabilnost

Esterifikacijom C3-OH povećava se stabilnost na hidrolizu i dobija se *pro drug* oblik

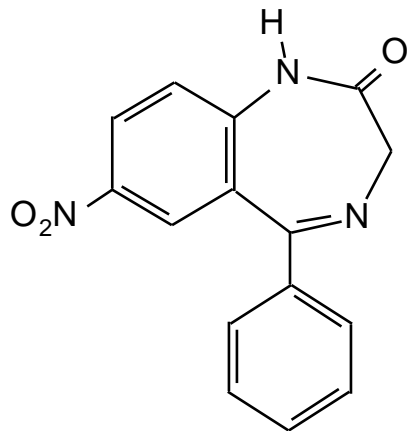
Analozi oksazepama su, generalno, manje stabilni od 3-deoksi predstavnika

# Biotransformacija benzodiazepina



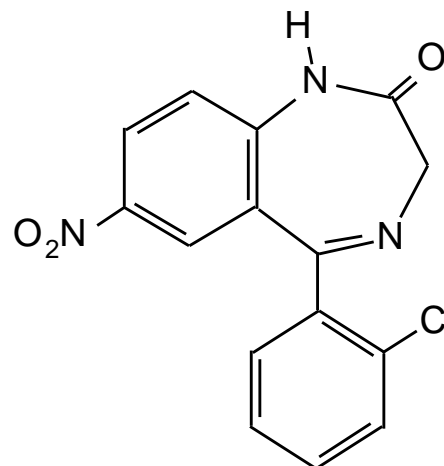
Nordiazepam i oksazepam zajednicki aktivni metaboliti za sve N1 alkilovanje benzodiazepine

# 7-nitrobenzodiazepini



**Nitrazepam**

**1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-  
2H-1,4-benzodiazepin-2-on**

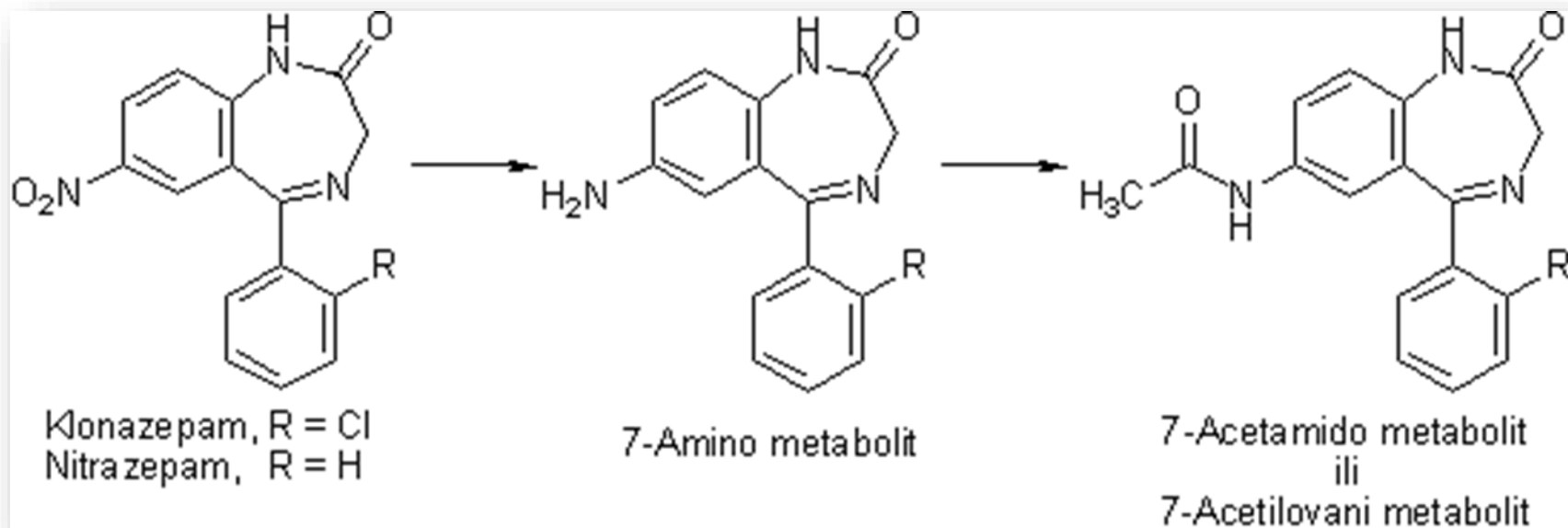


**Klonazepam**

**5-(o-hlorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-  
-2H-1,4-benzodiazepin-2-on**

Srednja dužina dejstva  
Antikonvulzivi

# Metabolizam 7-nitrobenzodiazepina

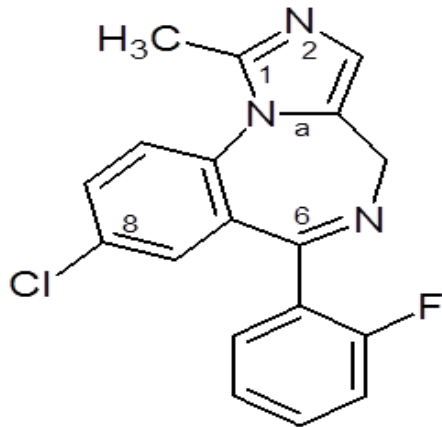


7-amino metabolit je hepatotoksičan (1° metabolit)  
7-acetamido metabolit je manje toksičan (2° metabolit)

# Triciklicni benzodiazepini

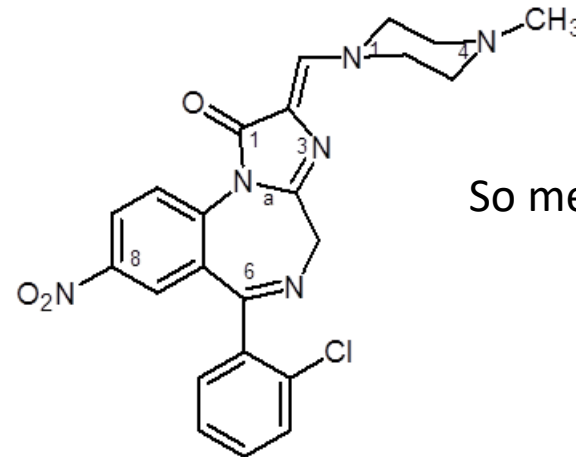
## Midazolam

8-hlor-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin



## Loprazolam

(Z)-6-(2-hlorfenil)-2,4-dihidro-2-[(4-metil-1-piperazinil)metilen]-8-nitro-1H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on



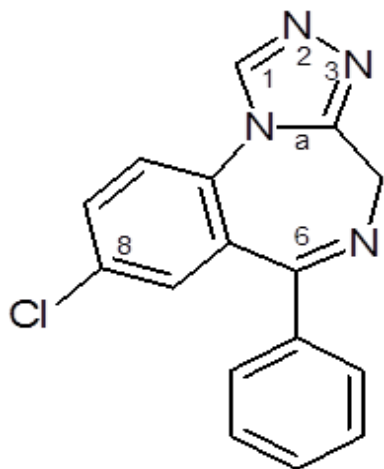
So metansulfonat

- Imidazol potpuno imitira karbonil u C2 po svojim pi-elektronskim osobinama
- CH<sub>3</sub> grupa midazolama brzo oksidise do CH<sub>2</sub>OH (manje aktivan metabolit). Ovaj metabolit konjuguje sa glukuronskom kiselinom – zato ima kratko dejstvo
- Metabolizam se desava i na položaju C3
- Midazolam se koristi kao maleat I hidrohlorid
- Kratkodelujući je anksiolitik i koristi se za uvođenje u anesteziju.



## Estazolam

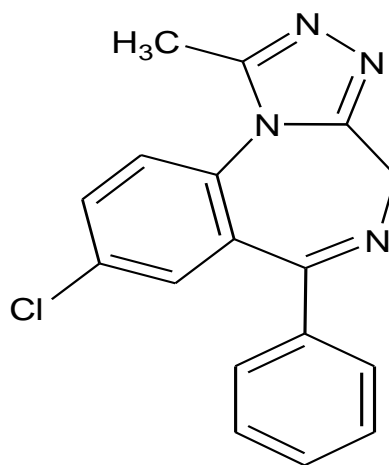
8-hlor-6-fenil-4H-[1,2,4]  
triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin



Oksidacijom u C1 i C4-  
neaktivni metaboliti

## Alprazolam

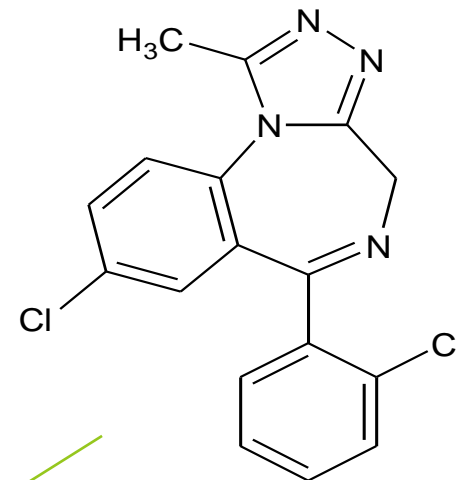
8-hlor-1-metil-6-fenil-4H-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]  
[1,4]benzodiazepin



U cvrstom stanju-polimorfizam  
Oksidacijom u C1-aktivni metabolit  
Visoko efikasan lijek (u malim kolicinama se primjenjuje)  
Dejstvo-anksiolitico i antidepresivno

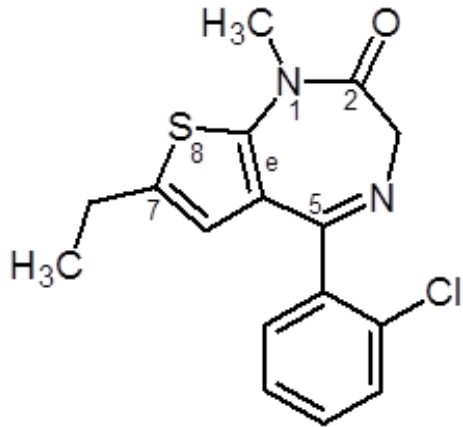
## Triazolam

8-hloro-6-(2-hlorofenil)  
-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo  
[4,3-a][1,4]benzodiazepin



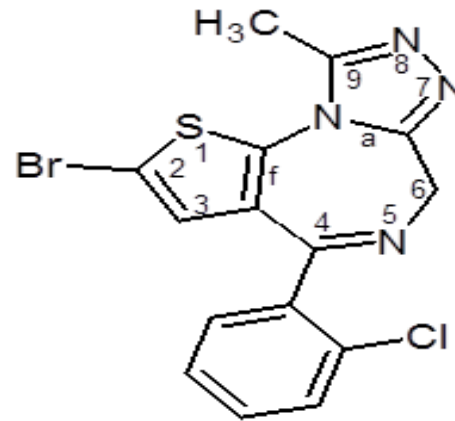
Kratko dejstvo

# Tienobenzodiazepini



**Klotiazepam**

5-(2-hlorfenil)-7-etil-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-on



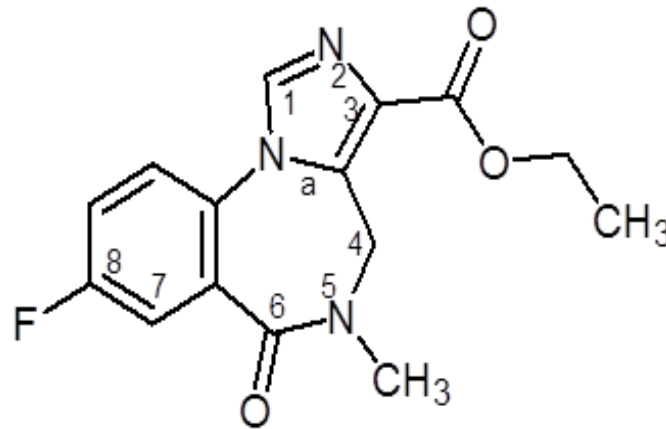
**Brotizolam**

2-brom-4-(2-hlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

**Sedativ i hipnotik**

Prsten A: izosterna zamena benzen →tiofen  
U položaju C7 može biti i mali alkil supstituent

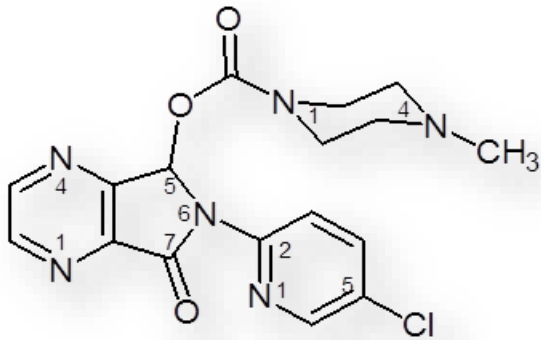
# Kompetitivni antagonisti benzodiazepina



**Flumazenil**

**8-fluor-5,6-dihidro-5-metil-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksilne kiseline etilestar**

Antidot (terapija predoziranja benzodiazepinima)  
Primjenjuje se intravenski (anesteziologiji)  
Nema prsten C (supstituisani laktam)  
Dijagnosticko sredstvo (neuroloska oboljenja)



## 1. Zopiklon

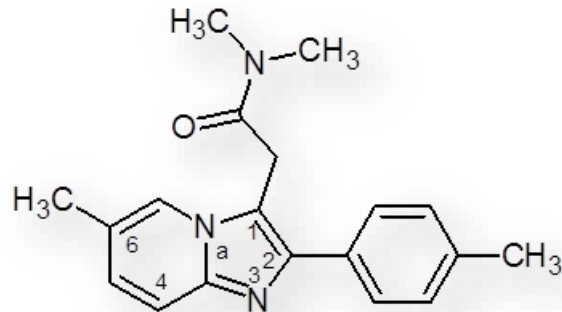
Estar

6-(5-hlorpirid-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il) karboniloksi-7-okso-6,7-dihidro-5H-pirol[3,4-*b*] pirazin

S zopiklon je aktivan (5)

Nekada se koristi kao racemat

Ne djeluje miorelaksantno i antikonvulzivno

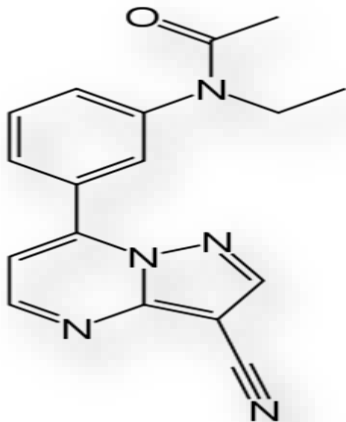


## 2. Zolpidem

*N,N*,6-trimetil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*] piridin-1-acetamid

## 3. Zaleplon

*N*-[3-(3-cijanopirazolo[1,5-*a*] pirimidin-7-il fenil)-*N*- etilacetamid



Anksiolitici nebenzodiazepinske strukture

Koriste se u terapiji nesаницe

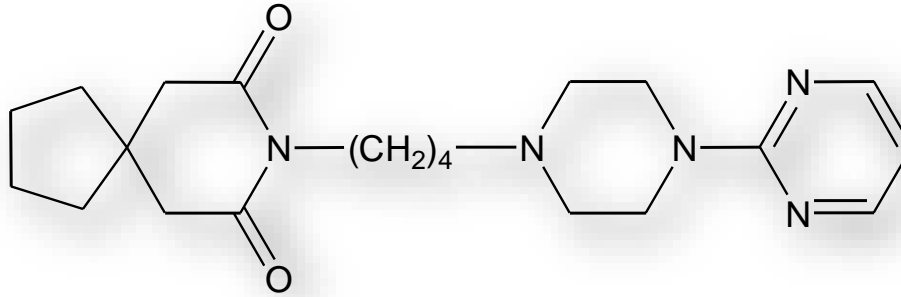
Zopiklon-srednjedelujuci hipnotik I sedativ

Zaleplon i zolpidem –kratko i brzo dejstvo,

uvodjenje u san

Duza primjena zavisnost. Nisu miorelaksansi

# Anksiolitici različite strukture



**Buspiron**

Derivat arilpiperazina

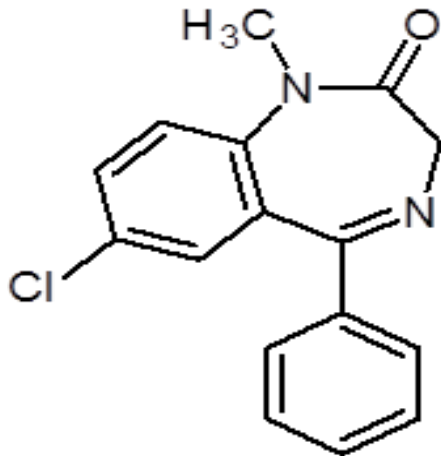
Agonista 5-HT<sub>1</sub> receptora

Anksiolitik

Nema sinergistično dejstvo sa etanolom

# Interakcije benzodiazepina

- ❖ Alkohol i drugi depresori CNS-sinergistički efekat, moguća pojava depresije i suicida
- ❖ Antacidi i antiholinergici-smanjuju apsorpciju i terapijski efekat
- ❖ Oralni kontraceptivi, izonijazid-smanjuju brzinu eliminacije, proizvode poluzivot i mogućnost akumulacije
- ❖ Cimetidin-inhibira metabolizam benzodiazepina, mogući toksični efekti
- ❖ Rifampicin-povećava brzinu metabolizma i smanjuje poluzivot
- ❖ Disulfiram-usporava metabolizam i povećava efekat benzodiazepina



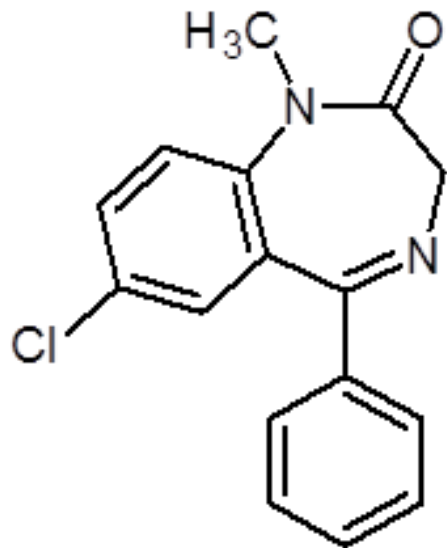
Na slici je prikazan \_\_\_\_\_

Ovo jedinjenje spada u \_\_\_\_\_ (hemijska grupa),

a primenjuje se kao

\_\_\_\_\_ (farmakoterapijska grupa)

Napisati nomenklaturu



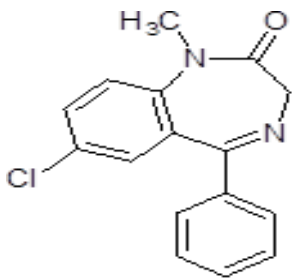
Prikazati metabolične reakcije diazepama

Zajednički metabolit mnogih benzodiazepina je \_\_\_\_\_.

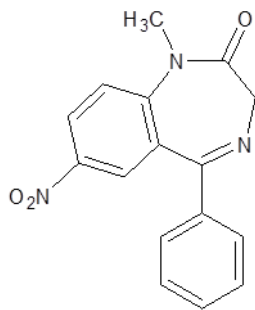
Ovo jedinjenje je aktivan/neaktivan metabolit i iz organizma se izlučuje u obliku \_\_\_\_\_



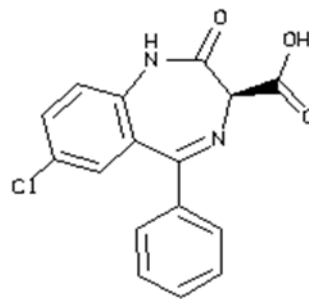
Pacijent boluje od nesanice. Prije nego što je odlucio da se obrati ljekaru za pomoc, probao je da nesanicu lijeci biljnim preparatima, ali bez veceg uspjeha. Ljekar mu je propisao bromazepam i pacijent je poceo da ga uzima pred spavanje. Bromazepam se pokazao kao veoma efikasan, ali je pacijent primjetio da je svakog dana pospan i veoma tesko izvrsava svoje dnevne obaveze. Ljekar je odlucio da mu promjeni terapiju i propise drugi benzodiazepin. Pacijent je relativno dobrog zdravstvenog stanja, ali je nedavno prelezao akutni hepatitis. Predlozite jedinjenje koje bi bilo adekvatna alternativa bromazepamu u ovom slucaju:



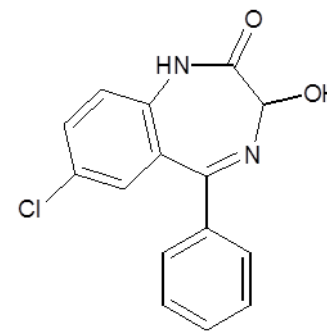
Diazepam



Nimetazepam

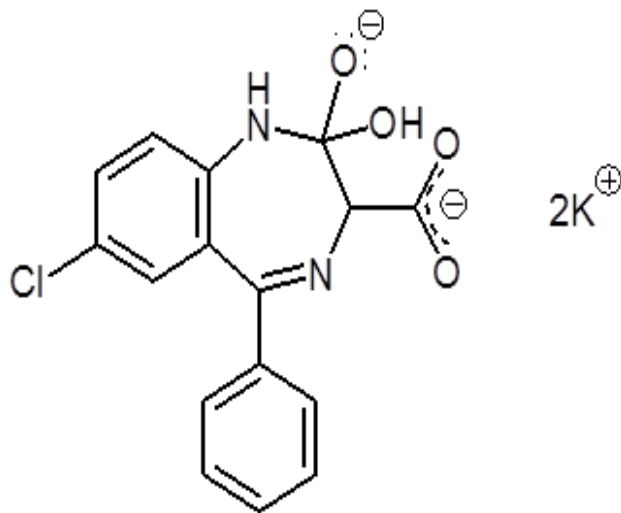


Hlorazepinska kiselina



Oksazepam

Farmaceut je zaposlen u sektoru za kontrolu kvaliteta jedne farmaceutske kompanije. Ova kompanija pakuje dikalijum-hlorazepat kog nabavlja od inostranog proizvođača. Zadatak farmaceuta je da ispita sadržaj dikalijum-hlorazepata u farmaceutskom preparatu. Farmaceut svaki put dobija nizi sadržaj ove supstance nego što je dozvoljeno. Koji je potencijalni razlog ovakvih rezultata odredjivanja sadržaja dikalijum-hlorazepata?



Hlorazepinska kiselina i njeni derivati su fotosenzitivni

Hvala na paznji