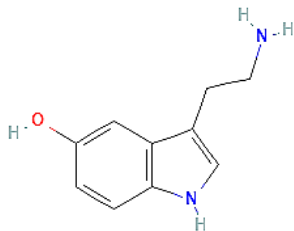


شیمی دارویی ۳

جلسه بیست و سوم	آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های سروتونین-۱
استاد: دکتر پیر علی	تاریخ ارائه: ۱۴۰۲/۰۷/۲۵
برگرفته از جزوه ۹۷	

مقدمه:

داروهای سروتونرژیک با ماده سروتونین در ارتباطند. سروتونین بر روی سیستم سروتونرژیک تاثیر می‌گذارند و چون بیشتر بر روی خلق و خو تاثیر دارد تصور بر این است در سیستم مغزی نخاعی یافت شود. ولی در حقیقت مقدار زیادی از ماده در gut و یا دستگاه گوارش وجود دارد و مقدار کمی از آن در سیستم اعصاب و در مغز وجود دارد و همین مقدار کم مسئول اعمال زیادی برای کنترل رفتار است.



ساختار سروتونین

از نظر شیمیایی ماده ۵ - هیدروکسی تریپتامین (5-hydroxy tryptamine) و یا سروتونین در حقیقت یک ترکیب ایندول آلکیل آمین (indolealkylamines) هست. یعنی ساختار بنزن و این ساختار پنج ضلعی ازت دار برابر با یک حلقه ایندول هستند و در موقعیت شماره ۳ آلکیل آمین متصل شده که ترکیب ایندول آلکیل آمین می‌شود و با وجود هیدروکسی در موقعیت ۵، به ۵-هیدروکسی تریپتامین تبدیل می‌شود که در حقیقت همان ماده سروتونین هست. ماده سروتونین دارای پیش ساز و متابولیسم می‌باشد.

آنالوگ های سروتونین:

در این اسلاید سعی شده که به برخی از ترکیبات مشابه ایندول الکیل آمین ها از جمله سروتونین پرداخته شود. ترکیب سروتونین بر اساس ساختار ۵ هیدروکسی ایندول آلکیل آمین هست و یا به بیانی دیگر ۵ هیدروکسی تریپتامین می‌باشد. اگر گروه های R, R1, R2 بر روی موقعیت های ۵ و دو استخلاف بر روی ازت آلکیل آمین، تغییراتی روی آن ها ایجاد شود ترکیبات مختلف از جمله تریپتامین، ملاتونین، سروتونین، دی اتیل تریپتامین، دی متیل تریپتامین و بوفوتنین را ایجاد می‌شوند. برخی از این ترکیبات مثل دی اتیل تریپتامین (diethyl tryptamine) و دی متیل تریپتامین (dimethyl tryptamine) که با DET و DMT مشخص میشوند، در مقطع فعلی درس چون جز ترکیبات سایکوتروپیک هستند و بر روی فعالیت های مغزی اثرات تحریکی دارند، فعلا مورد بحث قرار نمیگیرند.

اما اگر مشتق ایندول آلکیل آمین در سه تا استخلاف، H داشته باشد، ترکیب تریپتامین را خواهیم داشت که پیشساز این ترکیب، تریپتوفان می‌باشد. ترکیب تریپتامین با ورود هیدروکسی در موقعیت ۵، به ۵-هیدروکسی تریپتامین و یا همان ترکیب سروتونین تبدیل میشود.

ملاتونین هم ماده‌ای هست که بر روی R, O-Me قرار میگیرد و در روی R1، استیل و R2، هیدروژن در ریتم خواب موثر خواهد بود.

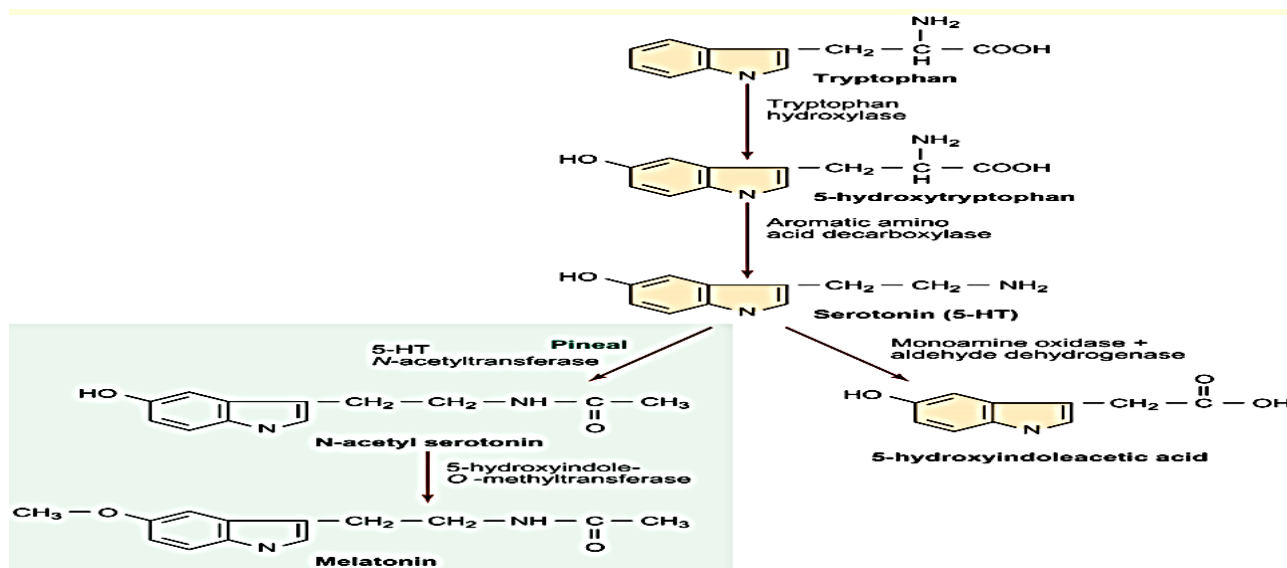
با تغییراتی که می‌تواند بر روی این قسمت ها اتفاق بیافتد، ممکن است سیستم متابولیسم هم تاثیراتی روی آلکیل آمین ایجاد کند و متابولیت های سروتونین را از جمله IN-استیل سروتونین، ملاتونین و یا ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید را بسازد.

Compound	Position		
	R	R ₁	R ₂
Tryptamine	H	H	H
Serotonin	OH	H	H
Melatonin	OCH ₃	COCH ₃	H
Diethyltryptamine (DET)*	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
Dimethyltryptamine (DMT)*	H	CH ₃	CH ₃
Bufotenine*	OH	CH ₃	CH ₃

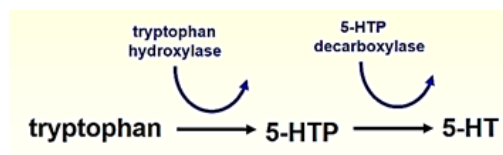
*Psychotropic (modifies mental activity)

بیوسنتز و متابولیسم سروتونین:

- همانطور که گفته شد سروتونین از پیش ساز آمینواسیدی به نام تریپتوفان (tryptophan) به دست می‌آید که در وعده‌های غذایی ما موجود است و می‌تواند با مکانیسم انتقال فعال به CNS منتقل بشود. تریپتوفان در مرحله‌ای که یک مرحله rate-limiting است و کنترل سرعت بیوسنتز سروتونین در این مرحله انجام می‌شود، می‌تواند توسط آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز (tryptophan hydroxylase) در موقعیت ۵ حلقه تریپتوفان، هیدروکسیله بشود. این مرحله و آنزیم آن بسیار مهم است چون مرحله rate-limiting است؛ ماده‌ای که به دست می‌آید، به نام ۵ هیدروکسی تریپتوفان است.
- در مرحله بعد برای بیوسنتز سروتونین، دکربوکسیلاسیون ۵ (decarboxylation) هیدروکسی تریپتوفان توسط آنزیم ۵ هیدروکسی تریپتوفان دکربوکسیلاز (5-hydroxy tryptophan decarboxylase) انجام می‌شود و ترکیب سروتونین یا ۵ هیدروکسی تریپتامین یا اصطلاحاً 5-HT تولید می‌شود.
- سروتونین می‌تواند توسط آنزیم‌هایی مانند MAO و آلدئید دهیدروژناز (Aldehyde dehydrogenase) به ۵ هیدروکسی ایندول استالدئید و در نهایت به ۵ هیدروکسی ایندول استیک تبدیل می‌شود.
- در pineal gland یا غده صنوبری سروتونین می‌تواند توسط N-استیل ترنسفراز تبدیل به N-استیل سروتونین و سپس توسط آنزیم 5-hydroxyindole-O-methyltransferase به ملاتونین بشود.



- سوال امتحان: در سنتز ۵ هیدروکسی تریپتامین یا سروتونین چه آنزیم‌هایی دخیل هستند و نقش آن‌ها برای تولید این ماده چیست؟ پاسخ: در شکل زیر مشخص شده که آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز، تریپتوفان را به ۵-hydroxy tryptophan تبدیل می‌کند و آنزیم ۵-هیدروکسی تریپتوفان دکربوکسیلاز مسئول تولید ۵ هیدروکسی تریپتامین از تریپتوفان است.
- *پیش سازها و آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز و متابولیسم سروتونین مهم است.

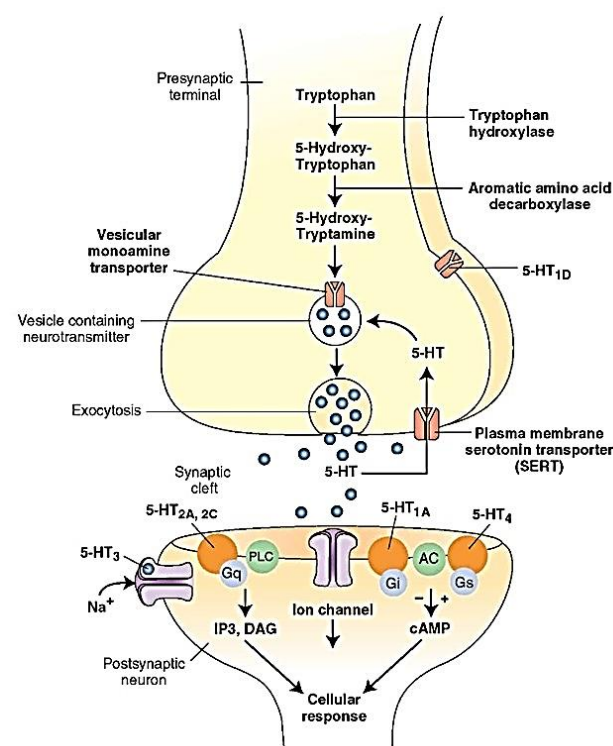




نورون های سروتونین

سروتونین که نوعی آمین مغزی است در پایانه های عصبی در نورون ها در یک سری از وزیکول ها انبارش میشوند و در اثر تحریکات عصبی میتوانند در فضای بین سیناپسی آزاد شوند و توسط گیرنده های پس سیناپسی و یا پیش سیناپسی بازجذب شوند. این گیرنده ها ۷ نوع می باشند که هر کدام نیز sub-type های مختلفی دارند سروتونین سبب تحریک شدن گیرنده های مربوطه اعمال مختلف می شود.

همانطور که گفتیم نورون های سروتونرژیک انبارش سروتونین یا ۵ هیدروکسی تریپتامین را در خودشان انجام می دهند و با تحریک،



این وزیکول ها موادش را بیرون میریزد و سبب میشوند که در فضای بین سیناپسی قرار بگیرند و توسط برخی از گیرنده های پس سیناپسی می توانند جذب شوند و یا توسط برخی از ترنسپورترهای اختصاصی که مسئولیت بازجذب را برعهده دارند به نام (SERT) serotonin reuptake transporters که نقش مهمی در کنترل سطح سروتونین در بدن دارند میتوانند بازجذب و تجمع پیدا کند.

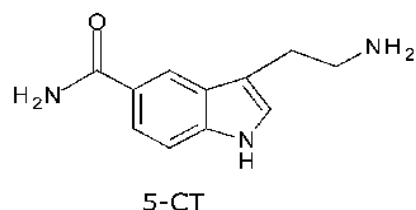
در مورد بازجذب سروتونین دو مسیر وجود دارد ۱- مسیر اصلی که بازجذب را در روی نورون انجام میدهد و اصطلاحاً high-affinity low capacity دارد: یک بازجذب با ظرفیت کم و تمایل بالا دارد و ۲- سیستم کمکی دیگری وجود دارد در سلولهای glial است که low-affinity high capacity با ظرفیت بالا و تمایل پایین تر باعث بازجذب و تجمع ترکیبات سروتونین شود. این ۲ سیستم به بازجذب و کنترل تعادل سطح انبارش ترکیب سروتونین در نورون های سروتونرژیک کمک می کنند.

گیرنده های سروتونین

Family	Type	Mechanism	Potential
5-HT ₁	G _i /G _o -protein coupled.	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT ₂	G _q /G ₁₁ -protein coupled.	Increasing cellular levels of IP ₃ and DAG.	Excitatory
5-HT ₃	Ligand-gated Na ⁺ and K ⁺ cation channel.	Depolarizing plasma membrane.	Excitatory
5-HT ₄	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT ₅	G _i /G _o -protein coupled. ^[8]	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT ₆	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT ₇	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory

فقط گیرنده نوع ۳ یونی است. فقط گیرنده های ۱ و ۵ مهاری هستند. یکی از موضوعاتی که در سیستم گیرنده های سروتونین به آن توجه می شود، این است که آیا ماده مشترکی که تاثیر بگذارد بر روی تمام گیرنده ها

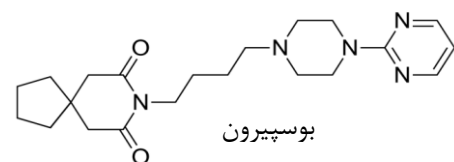
وجود دارد؟ خب البته سروتونین ماده ای هست که substrate تمام این گیرنده ها است. ولی با توجه به این که تا امروز ۷ تایپ مختلف از گیرنده‌های سروتونرژیک مشخص شده مثل ۵ هیدروکسی تریپتامین-۱، ۲-، ۳-، ...، ۷-؛ خب توقع بر این است که آنالوگ های آگونیستی و آنتاگونیستی هر یک از این ترکیبات به طور مجزا اثر کند. بنابراین در دسته ترکیبات موثر روی ۵ هیدروکسی تریپتامین-۱، توانستند به یک ماده ای به نام ۵ کربوکس آمیدو تریپتامین یا ۵-CT که همان ایندول آمینی هست که در موقعیت ۵، کربوکسامید دارد دست پیدا کنند که ادعا می کنند این ماده بر روی اکثر گیرنده‌های ۵ هیدروکسی تریپتامین-۱ (بر روی ۵ تا از ۶ تا) (۱f۱-۱a-... به جز ۱e) موثر باشد.



سوال: ماده ای را مشخص کنید که بر روی اکثر زیر شاخه های گیرنده‌های ۵ هیدروکسی تریپتامین-۱ موثر باشد؟ پاسخ: ۵ کربوکس آمیدو تریپتامین است. پس ماده ۵ کربوکسی تریپتامین ترکیبی هستش که بر روی این خانواده ۵ هیدروکسی تریپتامین-۱ رسپتورها موثر بوده و ساختارش هم نسبت به سروتونین متفاوت است. بر روی موقعیت ۵ به جای هیدروکسی، کربوکسامید نشسته است.

در این قسمت سعی شده است که اجمالی بر روی انواع گیرنده هایی که در پیش سیناپس و پس سیناپس موثر هستند را برای داروهای مختلفی که بر روی سیستم سروتونرژیک تاثیر می گذارند، به طور خیلی مختصر ارائه شود. بر روی شکل فلش های توپر می توانند برای مشخص کردن ترکیبات با اثر آگونیستی بر روی گیرنده های مختلف برای شما به کار روند و فلش های نقطه چین تاثیرات ترکیبات دارویی به عنوان آنتاگونیست را بر روی گیرنده ها مشخص کند.

گیرنده ۱: برخی از ترکیبات ضد اضطراب (Novel anxiolytics) مانند بوسپیرون (Buspirone) بر روی 5-HT_{1A} اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی دارند و یک ترکیب 5-HT_{1A} آگونیست است. (گیرنده نوع ۱ و ساب تایپ A) نوعی (mood elevator)



برخی ترکیبات مانند سوماتریپتان (Sumatriptan) و یا اصطلاحاً ترکیبات پیشگیری کننده از میگرن، در حقیقت تریپتان ها که یک داروی مشخص آن سوماتریپتان است، به عنوان آگونیست بر روی گیرنده های B₁ تا F₁ به جز E₁ اثر می کنند. [مطلب جزوه ۹۶: در مورد گیرنده تایپ ۱، وقتی cAMP بالا می رود، عضلات صاف دیواره عروق ریلکس شده و گشادی عروق رخ می دهد یکی از داروهای آگونیست این گروه سوماتریپتان است (ضد میگرن) که با مهار cAMP از گشادی عروق جلوگیری میکنند. روی گیرنده های D₁، B₁، F₁ اثر می کند. روی گیرنده های پیش سیناپسی D₁ و B₁ هم اثر دارد.

5-HT_{1A}: داروهای (Novel anxiolytics ضد اضطراب های جدید) مثل: Buspiron، Gepirone، Tandospirone. 5-HT_{1A} آگونیست های-HT_{1A} هستند.]

گیرنده ۲: در گیرنده ی نوع ۲ که A₂ و C₂ هستند، ترکیباتی مانند LSD که توهم زا هستند و ایجاد هیجان می کنند و به عنوان یک ترکیب آگونیستی در مقابل Atypical antipsychotic ها قرار می گیرند که می توانند اثرات آنتاگونیستی را بر روی همین گیرنده ها داشته باشند؛ مثل کتانسیرین ((Ketanserin. کتانسیرین در حقیقت یک ترکیب Atypical antipsychotic است که بر روی 5-HT_{2A} و 5-HT_{2C} اثر بلوک کنندگی دارد و در مقابل دی متیل تریپتامین (Dimethyltryptamine)، سایلوسین (Psilocin)، مسکالین (Mescaline) و LSD که این ها ترکیبات روان گردان (Psychedelic) هستند و باعث hallucination می شوند و به عنوان آگونیست اثر می کنند. البته که ترکیبات دیگری هم تا کنون تهیه و سنتز شده اند که

آگونیست‌های ضعیف تری بر روی 5-HT_{2C} هستند مثل لورکاسرین (Lorcaserin)، که در ادامه بیشتر راجع به آن صحبت می‌شود، این ترکیب می‌تواند یک ترکیب آگونیستی باشد که بر روی 5-HT_{2C} اثر کند ولی اثری متفاوت از اثرات آگونیستی دیگر مانند LSD و از این قبیل؛ این ترکیب (لورکاسرین) می‌تواند یک ترکیب ترموژنیک باشد و در لاغری و کاهش وزن موثر باشد.

پس ترکیبات مختلفی مانند: LSD، دی متیل تریپتامین، مسکالین و سایلوسین اثرات آگونیستی دارند و در مقابل برخی از آنتاگونیست‌ها مثل آتیپیکال آنتی سایکوتیک‌هایی از قبیل کتانسین، کلوزاپین (Clozapine) و کوئتیپاین (Quetiapine)، متی سرژاید (Methysergide)، سیپروهپتادین (Cyproheptadine) و پیزوتیفن (Pizotifen) که این‌ها با اعمال مختلفی دارند، مثلاً پیزوتیفن در پروفیلاکسی می‌گرن موثر است و آنتی کولینرژیک است و یا سیپروهپتادین یک آنتی کولینرژیک است ولی روی بلوک کردن A₂ موثر است و کلوزاپین می‌تواند بعنوان یک ترکیب آنتی سایکوتیک رسپتورهای A₂ و C₂ را بلوک کند و کتانسین هم رسپتورهای A₂ و C₂ را می‌تواند بلوک کند، اثر آنتاگونیستی دارند.

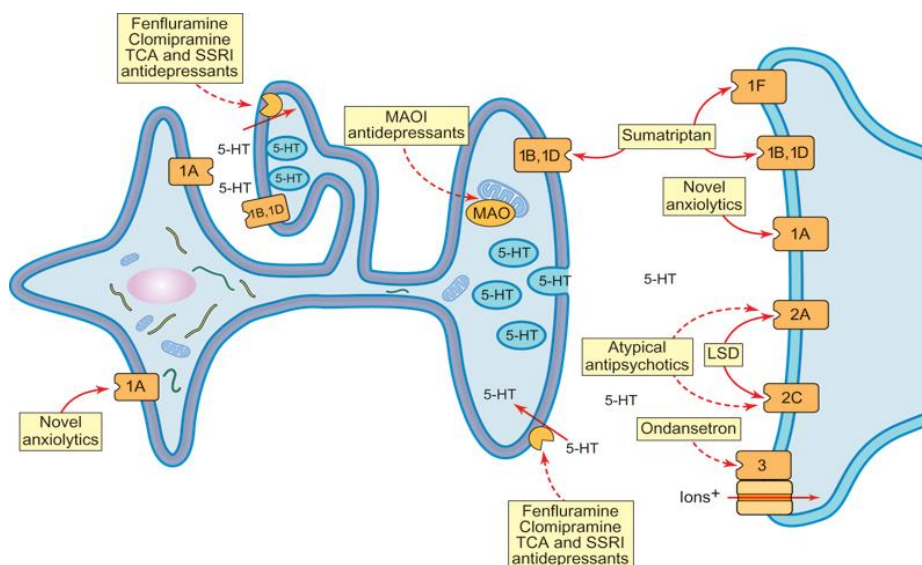
گیرنده ۳: به همین شکل اگر بیابیم روی گیرنده ی نوع ۳ متمرکز شویم، می‌بینیم که در شکل زیر، رسپتور 5-HT₃ از نوع کانال یونی (Ion-gated channel) است و کانالی است که اثرش همراه با انتقال یون است و در این وضعیت اندانسترون (Ondansetron) را بعنوان یک Antiemetic یا ضد تهوع که در شیمی درمانی مصرف می‌شود و می‌تواند بعنوان یک آنتاگونیست در کنار ترکیبات دیگر خانواده خودش مانند: دلاسترون (Dolasetron) و گرانisetron (Granisetron) بر روی 5-HT₃ اثر ضد تهوع داشته باشد.

*انتظار می‌رود که اثر ترکیب آگونیست این رسپتور را پیش بینی کنید، هر چند این ترکیب شیمیایی اثر دارویی ندارد ولی به عنوان مثالی فقط برای تمرین مناسب است و آن را بیابید.

[مطلب جزوه ۹۶: همانطور که در تصویر مشخص است گیرنده تایپ ۳ ligand-gated ion channel هستند. گیرنده ۲ با DAG و IP₃ و گیرنده ۱ با cAMP فعال شدن گیرنده، cAMP کاهش یافته و اثر مهار دارد (فعالیت می‌کنند) در سیستم سروتونرژیک بعضی از آنزیم‌ها نیز مانند MAO چون نقش دارند، بنابراین MAO Inhibitor Antidepressant‌ها هم می‌توانند در این سیستم موثر باشند که خارج از بحث ما هستند.

برخی از ترکیبات دیگر که بعنوان آنتی دپرسانت اثر دارند در سیستم سروتونرژیک نیز تاثیر می‌گذارند، مانند: فنفلورامین (Fenfluramine) و کلومیپرامین (Clomipramine) که از دسته ترکیبات Tricyclic Antidepressant‌ها هستند و برخی از ترکیبات (SSRI) (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) که بعداً راجع به آن‌ها صحبت خواهیم کرد.

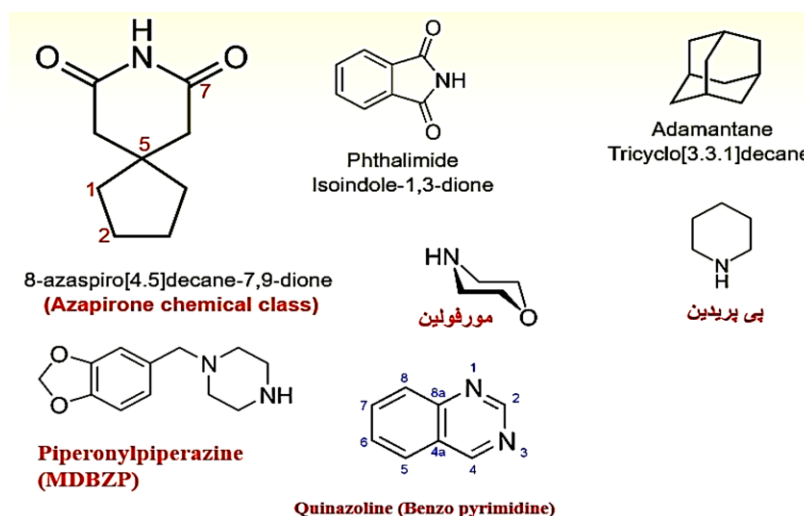
بنابراین گیرنده‌های مختلف تاثیرات مختلفی را ایجاد می‌کنند و داروهای مختلف روی این گیرنده‌ها اعمال درمانی مختلفی را از نظر آگونیست و آنتاگونیست بودن ایجاد می‌کنند ولی مهم‌ترین موردی که در سیستم سروتونرژیک فعالیت دارد و بعنوان یک ترکیب آنتی دپرسانت می‌تواند استفاده شوند، همان ترکیبات SSRI هستند در کنار این‌ها، خود سروتونین و ترکیبات آنالوگ آن نیز mood elevator هستند و از آگونیست‌های آن همان بوسپیرون است که تاثیرش بر روی رسپتور A₁ به عنوان یک آگونیست، ضد اضطراب و mood elevator است.



آشنایی با چند ساختار عمومی

قبل از ورود به بحث شناسایی و مشخص کردن داروها، چند ساختار عمومی ترکیبات آلی موثر در داروهای ضد سروتونرژیک و یا موثر بر سیستم سروتونرژیک معرفی می شود. ساختار پیپریدین (Piperidine)، مورفولین (Morpholine)، آدامانتان (Adamantane) که مشتقی از آن ها در ترکیبات سروتونرژیک به کار رفته است.

ساختار فتال ایمید (Phthalimide) که یک مشتق Isoindole-1,3-dione است در اینجا نشان داده شده است. ساختار آزاپایرون ها (Azapirone) که 8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione است را داریم و سیستم کوئینازولین (Quinazoline) را در بعضی از ترکیبات مثل اندانسترون و گرانیسترون که در سترون ها، و یا ترکیبات ضد اضطراب استفاده می شود را می بینیم که در واقع یک سیستم بنزوپیرومیدینی (Benzo pyrimidine) است؛ ساختار متیلن دی اکسی بنزیل پیپرازین که به نام پیپرونیل پیپرازین (Piperonylpiperazine) است هم در این داروها دیده می شود. *انتظار می رود که اگر در نام گذاری ها و یا معرفی این ترکیبات از این گروه ها استفاده شد با آن ها آشنا باشید، از نظر شماره گذاری سعی کنید که در سوالات چهار گزینه ای بر اساس سیستم آیوپاک شماره گذاری کنید.





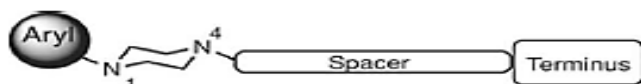
در اینجا ادامه بحث را با معرفی خانواده ی موثر بر گیرنده 5-HT₁ شروع می کنیم، که در ادامه ی صحبت هایمان ترکیبات آگونیستی و آنتاگونیستی موثر بر این ها را بر حسب تاثیراتی که بر روی ساب تایپ های این گیرنده ها دارند، معرفی خواهیم کرد.

5-HT_{1A} receptor Agonists

اثر درمانی معمول آگونیست های زیر واحد 1A، اثرات ضد اضطراب است. ساختار ترکیبات موثر بر این گیرنده به دو دسته ی Long Chain Aryl Piperazine (LCAP) و آمینوترالین ها (8-OH DPAT) تقسیم می شوند.

۱) ترکیبات LCAP (long chain aryl piperazines)

اولین دسته از ترکیبات موثر بر این گیرنده و مهمترین خانواده ی این ترکیبات، دسته ی LCAP است.



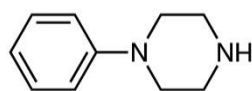
ساختار کلی این ترکیبات به صورت زیر است:

۱. یک گروه آریل (مانند فنیل یا پیریمیدین) متصل به پپرازین که استخلاف ندارد (اگر استخلاف داشته باشد در دسته ی آنتاگونیست ها قرار می گیرد).

۲. یک آلکیل ۲ تا ۵ کربنه که به آن Spacer می گویند.

۳. یک گروه انتهایی نیز دارند که شامل یک هتروسیکل پیچیده و یا ترکیباتی مثل Azaspirodecane ها باشد. این ترکیبات، ترکیباتی بزرگ و هیدروفوب اند که پاکت هیدروفوب گیرنده را پر می کنند و می توان ترکیب های مختلفی را در آنجا قرار داد.

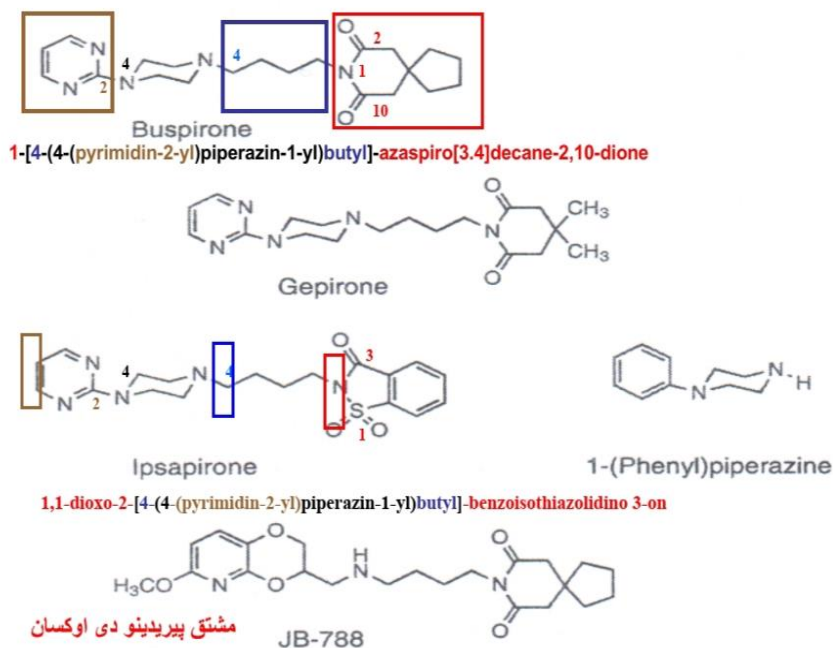
مثالی که قبلا زدیم فتال ایمید (Phthalimide) بود که می تواند در فرایند دیگری تبدیل به یک ترکیب Azaspirodecane و یا ترکیبات مختلف دیگری شود.



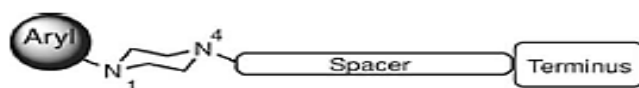
می توان گفت که وجود گروه انتهایی در این ترکیبات، واجب نیست و برداشتن آن ها موجب حذف اثر نمیشود. فنیل پپرازین (ترکیب مقابل) می تواند ساده ترین وضعیتی باشد که در آن یک حلقه ی فنیل به یک پپرازین وصل شده است، به این وضعیت آریل پپرازین گفته می شود، اما در دسته ی LCAP وجود spacer متصل به ازت شماره ۱ می تواند تصویر LCAP ها را با وجود متصل شدن آن به یک گروه انتهایی تکمیل کند.

مثال هایی که از روی آگونیست های این ترکیبات عنوان می شود شامل: بوسپیرون، ژپیرون (Gepirone)، ایسپایرون (Ipsapirone) و ترکیبات دیگر حاوی مشتق پیریدینو دی اوکسان می شود (اثرات ضد اضطراب دارند)؛ در وضعیت مشابه بوسپیرون، ژپیرون و ایسپایرون هر سه از یک ساختار مشترکی برخوردار اند که حاوی یک ترکیب هتروآریل پیریمیدینی، گروه پپرازینی، یک spacer و نهایتا یک Azaspirodecanedione دارد. در آن ترکیب مشتق پیریدینو دی اوکسان که در پایین شکل آمده است سعی شده است که به شکل متفاوتی نقش spacer، ازت قلیایی و یک هتروسیکل و گروه انتهایی برای شما به تصویر کشیده شود. که این هم می تواند LCAP باشد ولی دیگر حاوی پپرازین نیست اما در ترکیبات دیگری که الان مثال زدیم LCAP به خوبی نشان داده شده است، پس در اینجا حداقل از مشتق

پیریدینو دی اوکسان این نتیجه را می توان گرفت که "ازت" مهم است که با فاصله اتمی مناسب از گروه های دیگر قرار گیرد و پپیرازین می تواند جای خودش را به یک ازت قلیایی بدهد.



SAR آگونیست های موثر بر گیرنده 5-HT_{1A} (خانواده LCAP):



۱- Simple arylpiperazines: خود آریل پپیرازین فاقد گروه انتهایی و فاقد گروه spacer می تواند موثر باشد، یعنی ازت پپیرازین به یک فنیل متصل باشد؛ البته سیستم ساده تر از این هم می تواند باشد و فاقد ازت شماره ۴ و فقط یک پیریدین متصل به فنیل هم می تواند موثر باشد، پس از بین ازت ها هم تنها یکی که ازت انتهایی است و با فاصله اتمی مناسبی واقع شده است، ضرورت دارد، در حالی که آن ازت بایستی دارای سیستم قلیایی باشد. long chain arylpiperazine تکمیل شده ی این سیستم اند.

۲- The aryl portion: ضرورت وجود قسمت آریل که در این قسمت آریل، فنیل، substituted phenyl یا هترو آریل مثل ۲-پیریمیدینیل در ترکیب بوسپیرون می تواند قرار بگیرد.

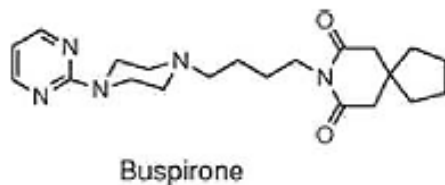
۳- The intact piperazine ring: حالت پپیرازین هم مهم است. ولی میتواند با ازت قلیایی هم جایگزین شود. پپیرازین با نقش ازت انتهایی ای که دارد در long chain arylpiperazine ها برای باند شدنش با گیرنده اهمیت دارد.

۴- The terminus: گروه انتهایی می تواند حاوی گروه های آمید یا ایمید باشد ولی در حقیقت هیچ کدام از این ها ضرورت ندارد، بلکه می تواند یک حالت فنیل، آریل یا هتروآریل باشد.

۵- A spacer or linker: در واقع آن اتصال بین ازت قلیایی در پپیرازین با گروه انتهایی که می تواند آلکیلی باشد و نباید شاخه دار باشد و فاصله ی متداول آن هم بین ۲ تا ۵ اتم است. بصورت کلی وجود ۴ کربن باعث بهترین اثر میشود. گاهی نیز ۲ کربن میتواند بهینه باشد.

بوسپرون

یکی از داروهای این دسته، داروی بوسپرون است که از سه بخش حلقه‌ی آریلی (پیریمیدین) متصل به پپرازین، گروه آلکیلی spacer و استخلاف انتهایی تشکیل شده است.

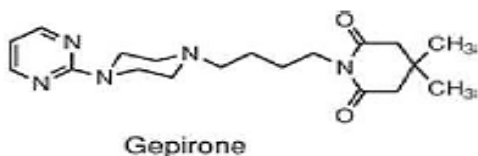


استخلاف انتهایی این دارو یک گروه آزا سپایرو دکاندیون است. از کاربردهای این دارو می‌توان به اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی آن اشاره کرد.

نام گذاری این ترکیب از قسمت آزا اسپایرو دکاندیون شروع می‌شود: (مهم!!!)

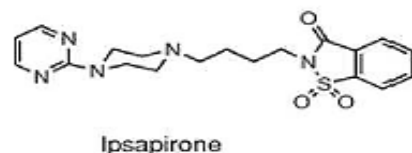
1-[4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butyl]-azaspiro[3.4]decane-2,10-dione

Gepirone (جیپرون)



این دارو نیز یکی از ترکیبات آگونیستی 5-HT_{1A} است.

Ipsapirone (ایپسایرون)

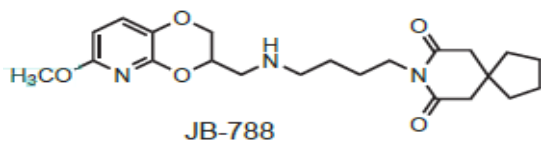


داروی بعدی دسته ترکیبات آگونیستی 5-HT_{1A} که نامگذاری آن مشابه بوسپرون می‌باشد اما گروه انتهایی آن متفاوت است.

1,1-dioxo-2-[4-(4-(pyrimidin-2-yl) piperazin-1-yl) butyl]-benzothiazolidino 3-on

JB-788

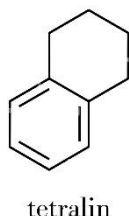
این ترکیب مشتق پیریدینو دی اوکسان است که این گروه پیریدینو دی اوکسان مانند گروه آریل عمل کرده و به جای حلقه‌ی پپرازینی، یک نیتروژن به بخش spacer متصل است.



این ترکیب به ما نشان می‌دهد که پپرازین و پیریدین با وجود اینکه بهترین فاصله را برای ما فراهم می‌کنند، برای ما به واسطه‌ی وجود یک نیتروژن قلبایی مهم اند و اگر در ترکیب یک نیتروژن با خاصیت بازی وجود داشته باشد ترکیب اثرگذار است.

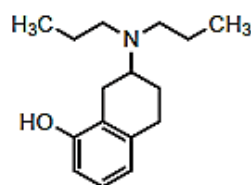
۲) ترکیبات (8-OH DPAT (8-hydroxy-dipropyl-aminotetraline)

دسته‌ی دیگری از ترکیبات موثر بر گیرنده‌های 5-HT_{1A} اند که ساختار 8-hydroxy-dipropyl-aminotetraline دارند.

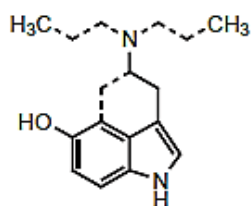


این ترکیبات دارای حلقه‌ی تترالین اند که اشباع شده‌ی حلقه‌ی نفتالین است و از مشتقات آمینوتترالین می‌باشند.

با قرار دادن این ترکیبات بر روی ترکیب سروتونین، ثابت می کند که این دارو می تواند با سروتونین یک شباهت فضایی و الکترونی داشته باشد و باعث می شود که با گیرنده سروتونین درگیر شود و اثر بگذارد (تصویر سمت راست حالت superimposed شده ترکیب 8-OH DPAT



8-OH DPAT



8-OH DPAT superimposed on Serotonin

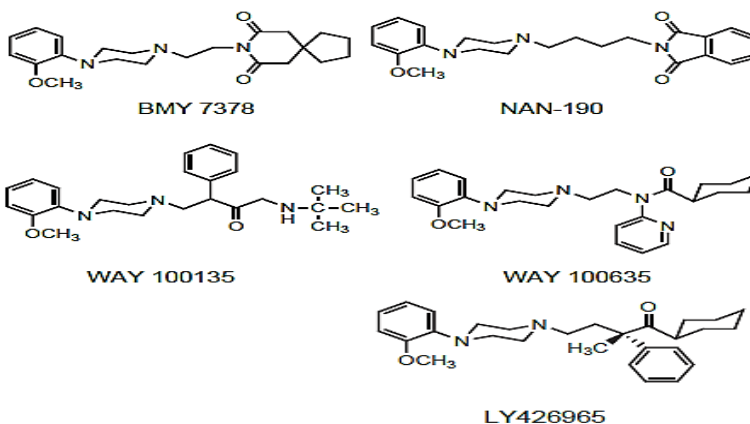
DPAT را بر روی سروتونین نشان می دهد). این ثابت میکند که وجود حلقه ایندولی برای اثر بر گیرنده 5-HT_{1A} ضروری نیست بلکه در اینجا حلقه ی تترا لینی هم موثر است چرا که آن فرم فضایی لازم را برای اتصال ازت قلیایی و فواصلی که 5-HT می تواند بر روی فنیل داشته باشد را عملی می کند. اگر هیدروکسیل وجود نداشته باشد، ترکیب باز هم اثرات آگونیستی دارد، ولی دیگر انتخابی 1A نیست.

5-HT_{1A} receptor Antagonists

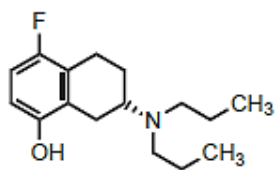
دارای ۳ دسته هستند:

۱- LCAP (long chain arylpiperazines)

- تفاوت آنتاگونیست های این گروه با آگونیست ها، وجود **گروه های -OCH₃** در ناحیه ی **اورتوی** گروه آریل (۲-متوکسی) است.
- ترکیب WAY-100135 در کاهش وزن و ترکیب LY426965 در ترک سیگار به کار می رود. (دیگر اثر ضداضطرابی ندارند).
- در ترکیب BMY7378 و NAN-190 و سایر ترکیبات، حلقه های پیرازین، آریل، spacer و ازت انتهایی وجود دارند.
- عمدتاً این ترکیبات در کنار آمینوتترالین های دیگر، به عنوان **silent antagonist** مطرح اند.



۲- 8-OH DPAT

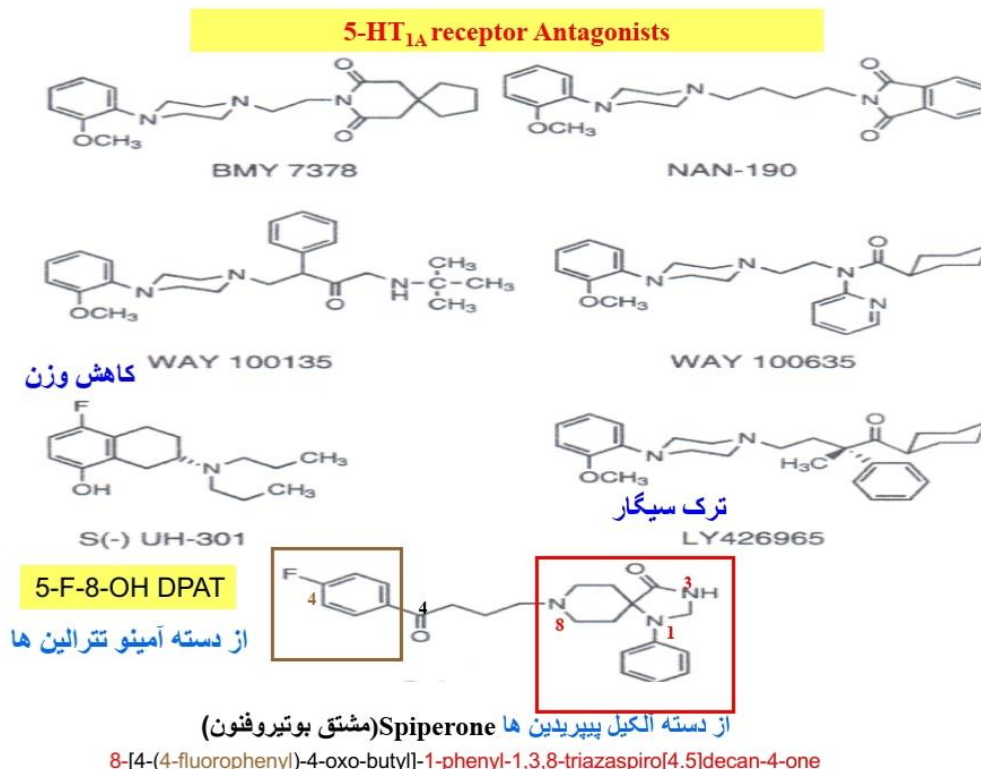


S(-) UH-301

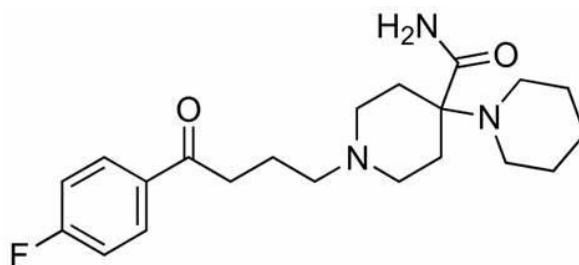
تفاوت آنتاگونیست های این گروه با آگونیست های آن در وجود یک **فلوئور** در ناحیه ی **5** حلقه تترا لین است که باعث بروز اثرات آنتاگونیستی می شود. پس وجود اورتو متوکسی در LCAP ها و وجود فلوئور در 8-hydroxy-dipropyl-aminotetraline می تواند وجه تمایز آنتاگونیست ها و آگونیست های این دسته باشد. نیتروژن با آسپاراتات دامین ۳ و هیدروکسیل با ترئونین دامین ۵ رسپتور ارتباط برقرار میکند.

۳- آلکیل پپیریدین

در دسته سوم آلکیل پپیریدین ها حضور دارند؛ آلکیل پپیریدین هایی که از مشتقات بوتیروفنون هستند، (می توانند ترکیبات هالوپیریدول هم موثر باشند، پس در واقع اسپیرون هستند و اینجا نمی خواهیم جداگانه راجع به این ها صحبت کنیم، ولی این مشتقات بوتیروفنون ها مثل ترکیبات هالوپیریدول در درس های مربوط به آنتی اسکیزوفرنی ها مورد بحث قرار می گیرند) اثرات آنتاگونیستی هم دارند.

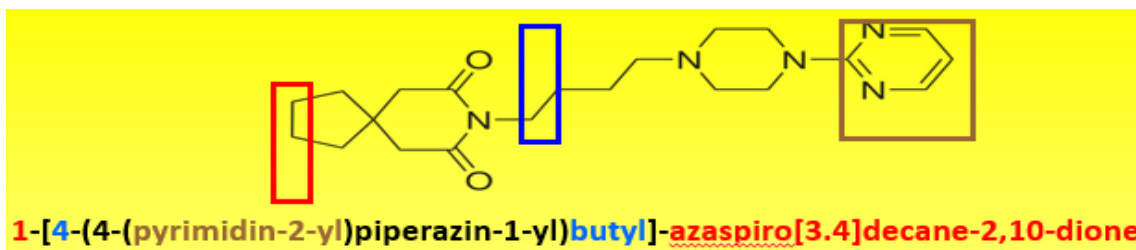


اگر حلقه انتهایی در بوتیروفنون ها بصورت Spiro نباشه، اثر آنتاگونیستی روی رسپتور 5-HT₁ کلا از بین میره و ترکیب تبدیل به آنتاگونیست 5-HT_{2A} و D₄ میشه! پس اسپایرو بودن حلقه انتهایی در بوتیروفنون ها خیلی مهمه. داروی Pipamperone مثالی برای این اتفاق هست که برای درمان سایکوز استفاده میشه.

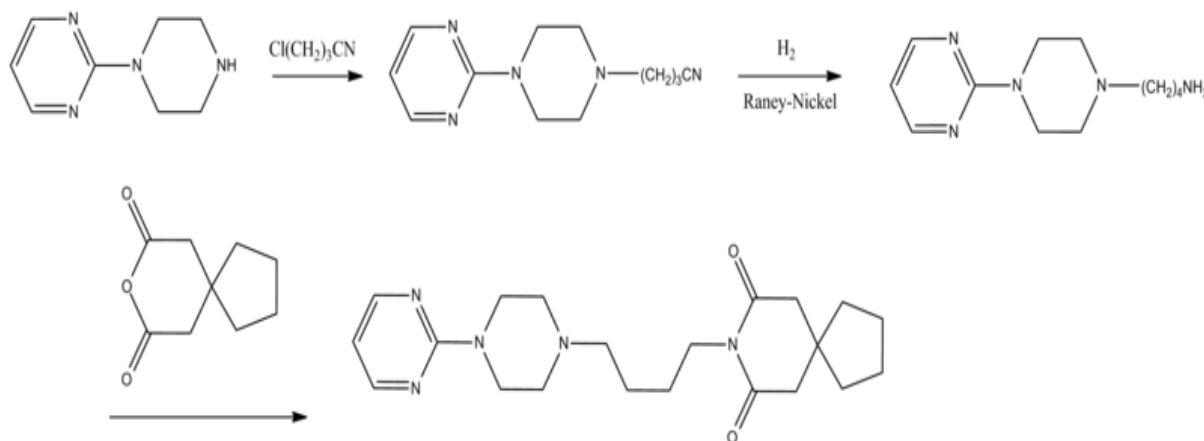


در کاربرد درمانی دسته ی ترکیبات 5-HT_{1A} به کاهش وزن، ترک سیگار و ضدچون اشاره شده است. اما اثر درمانی که ما امروزه از آگونیست های این ترکیبات به ویژه بوسپیرون استفاده می کنیم، در درمان (Generalized anxiety disorder) GAD و اختلالات اضطرابی است.

در اینجا نام گذاری بوسپیرون را به عنوان یک داروی آزاپیرون که به عنوان دارویی ضد اضطراب در موارد GAD (Generalized Anxiety Disorder) مطرح است را می بینید که حاوی گروه های azaspirodecanedione، پیریمیدینیل، پیرازین و بوتیل است؛ پس نامگذاری به ترتیب زیر است:

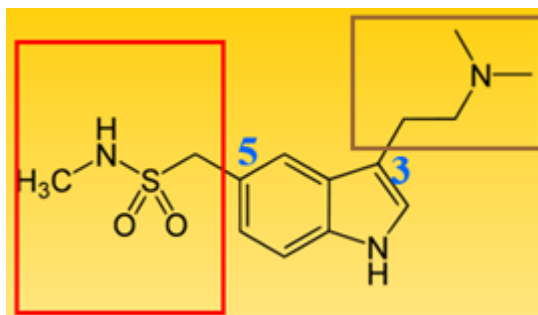


سنتز بوسپیرون حاصل N آلکیلاسیون ۲-پیریمیدینیل پیرازین است که واکنش با ۴- کلرو بوتیرو نیتریل آغاز می شود و نهایتا هیدروژناسیون نیتریل را با کاتالیزر Raney-Nickel تکمیل می کند و آمین نوع اولی که ایجاد می شود، می تواند در نهایت با ترکیب spiro cyclic glutaric anhydride یا spiro tetra hydro pyranil dione بوسپیرون را تولید کند. پس آن گروه نیتریل به گروه آمین آزاد تبدیل می شود و با آن ترکیب spiro cyclic glutaric anhydride واکنش تکمیل خواهد شد و بوسپیرون حاصل می شود. در شکل زیر شمای ساده ای از فرایند سنتز ترکیب آزا اسپرونی بوسپیرون را می بینید.



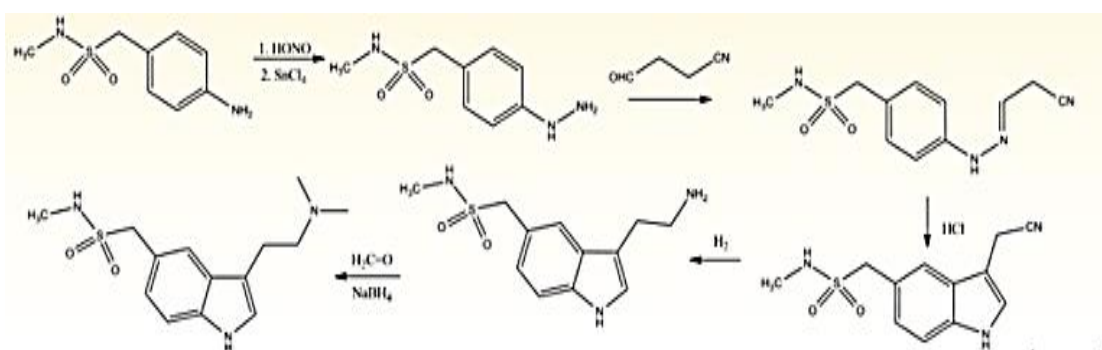
5-HT_{1D} Agonists and Antagonists

در این بخش به بررسی داروهای موثر بر رسپتور 5-HT_{1D} میپردازیم. از مهمترین آگونیستهای این رسپتور، تریپتانهای از خانواده تریپتامینی هستند و در درمان میگرن و بیماری سردرد خوشه‌ای استفاده میشود. از جمله این ترکیبات میتوان به zolmitriptan, sumatriptan اشاره کرد که عموم این ترکیبات، آگونیست رسپتورهای 5-HT هم از نوع 1B و هم 1D میباشند و میتواند با مهار آزادسازی نوروپپتیدهای پیش‌التهابی pro-inflammatory neuropeptide release inhibition و سایر نوروپپتیدها مثل CGRP و ماده p، باعث تنگ شدن عروق کرانیال یا شاخه‌ای شده یا گيجگاهی و باعث بهبود دردهای میگرنی و خوشه‌ای شوند. (مکانیسم های دیگری هم برای این کار وجود دارد.) یکی از عوارض جانبی مهم تریپتانها، vasoconstriction قلبی است که باعث عدم تمایل به استفاده از آنها میشود.



Sumatriptan یکی از ترکیبات تریپتان‌ها و آگونیست گیرنده های 1B و 1D که یک مشتق n-dimethyl triptamine بوده و با نام 5-[N-methyl-methane sulfonamido]-N,N dimethyltryptamine نامگذاری شود. (وقتی که سردرد های میگرنی به nsaid جواب ندهد این دارو موثر هست) شمای سنتزی ترکیب نیز که با دی‌آزوتی شدن یک ترکیب آنیلین متیلن سولفون‌آمیدو شروع و با بسته شدن حلقه تریپتامینی با سیانو آلدهید و کاهش و دی‌متیل شدن نیتروژن (در محیط قلیایی)، پایان می‌یابد و نتیجه‌ای که گرفته میشود، مشابهت این

ساختار با N,N-دی‌متیل تریپتامین و وجود N-متیل سولفون آمیدو متیل در موقعیت ۵ بوده که خاصیت آگونیستی بر روی رسپتور B₁ و D₁ به ترکیب بخشیده و این بخش میتواند به صورت کلی در سایر داروهای بعنوان بخش موثر شناخته شود.

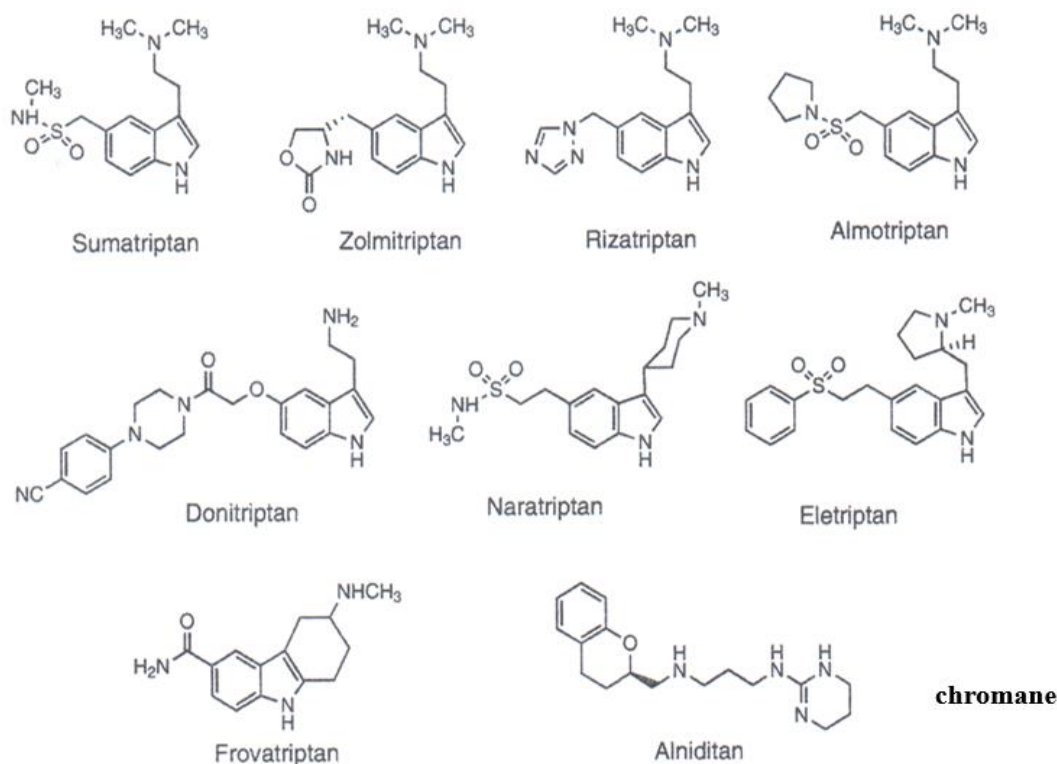


مطالب اسلاید:

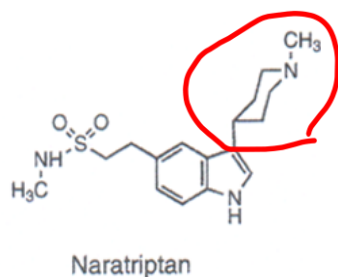
Sumatriptan is a synthetic drug belonging to the triptan class, used for the treatment of migraine headaches. Structurally, it is an analog of the naturally occurring neuro-active alkaloids dimethyltryptamine (DMT), bufotenine, and 5-methoxy-dimethyltryptamine, with an N-methyl sulfonamidomethyl- group at position C-5 on the indole ring.

Sumatriptan is structurally similar to serotonin (5HT), and is a 5-HT (types 5-HT_{1D} and 5-HT_{1B}) agonist. The specific receptor subtypes it activates are present on the cranial arteries and veins. Acting as an agonist at these receptors, sumatriptan reduces the vascular inflammation associated with migraine.

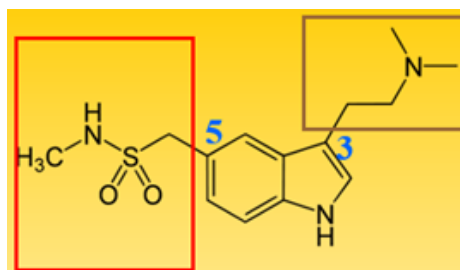
The specific receptor subtype it activates is present in the cranial and basilar arteries. Activation of these receptors causes vasoconstriction of those dilated arteries. Sumatriptan is also shown to decrease the activity of the trigeminal nerve, which, it is presumed, accounts for sumatriptan's efficacy in treating cluster headaches. The injectable form of the drug has been shown to abort a cluster headache within fifteen minutes in 96% of cases



در این بخش، به بررسی ساختار ترکیبات دارویی مثل sumatriptan موثر بر رسپتور HT_{1D} میپردازیم (آگونیست). وجه اشتراک عامل اصلی شناسایی اثربخشی در بیشتر آنها، وجود حلقه تریپتامینی با استخلاف سولفون آمیدو متیلی در موقعیت ۵ می باشد. استخلاف سولفون آمیدو متیلی، میتواند با ترکیباتی مثل اکسازولین، تری آزولی، پیرولو دی اکسو جایگزین شود.



در ارتباط با استخلافهای الکیلی، Naratriptan لیپوفیلتر و دارای اثربخشی طولانی تر (باید در CNS اثر کند) نسبت به sumatriptan است. در ضمن، همانطور که مشاهده میشود، بخش اتیلن دی متیل آمینی موقعیت ۳ حلقه ایندولی میتوان به استخلافات دیگری نظیر N-متیل پیریپیدینی در ناراتریپتان تبدیل شده و یا به صورت کاربازاتی هم می تواند باشد که در فروواتریپتان مشاهده می شود که بخش آمینو کاربازولی نیز اثرات آگونیستی مشابه خواهد داشت. پس بطور کلی، تریپتانهای جدیدتر لیپوفیلتر بوده و فراهمی زیستی و عبور از BBB بهتری دارند.

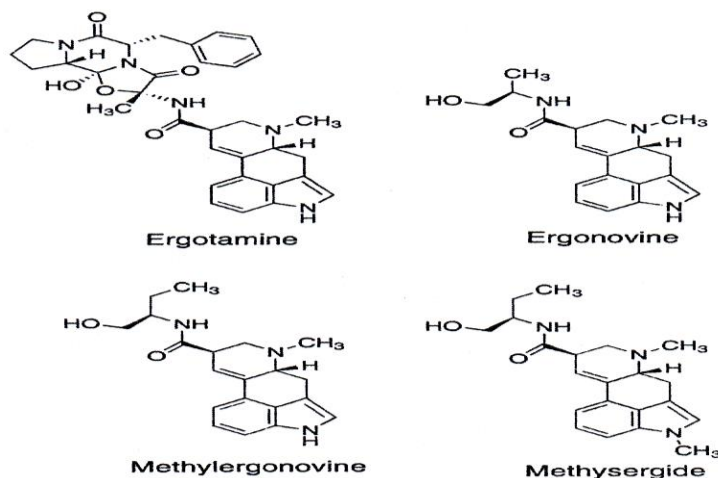


در مجموع، وجود حلقه ایندول با استخلافات اتیلن دی متیل آمینی در موقعیت ۳ و همچنین، وجود استخلاف سولفون آمیدو متیلی، اکسازولینی، تری آزولی، پیرولو دی اکسو، سولفونو متیل در موقعیت ۵، وجه اشتراک و شناسایی این خانواده می باشد. البته وجود حلقه chromane در alniditan با وجود عدم تشابه، میتواند خواص مشابهی را داشته باشد. (نقش ازت قلیایی با فواصل ۵ آنگسترومی با ازت های دیگر، و وجود یک حلقه آروماتیک بتواند اتصال آنها را اثبات کند).

داروهای موثر بر گیرنده 5HT_{1E}:

در این دسته، ترکیبات دارای ساختار بیس فنیل کربونیل آمید و یا ترکیبات پیریدینوبنز کربوکسامید می باشند، البته برخی از ترکیبات بیس فنیل آمیدی، مثل GR55562 و GR127935 دارای خاصیت آنتاگونیستی D₁ می باشند که به آنها پرداخته نمیشود. آگونیستهای E₁

دارای ساختار مشابه با آلکالوئیدهای ارگو بوده و ترکیباتی مثل ارگوتامین، ارگونوین، متیل ارگونوین و متیل سرچاید دارای وضعیت آلکیل تریپتامین به شکل خاصی هستند. در درمان میگرن و خونریزی های بعد زایمان استفاده می شوند.

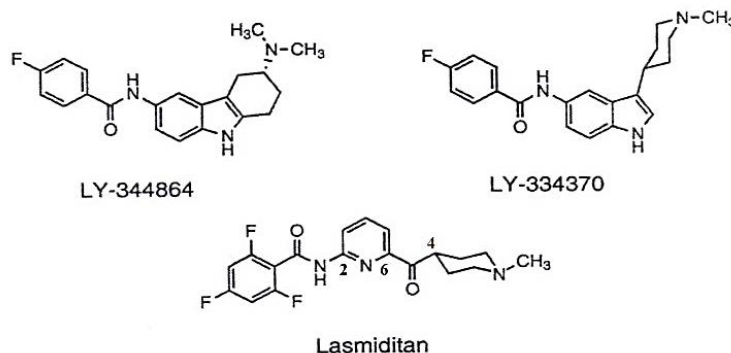


در این ترکیبات آلکیل تریپتامین از موقعیت ۳ و ۴ در اتصال با حلقه ی ایندول قرار دارد و حلقه ای را در بالای ایندول به وجود آورده است و N-دی متیل اتیل آمینو در داخل یک حلقه قرار گرفته است. پس اگر در حلقه های ایندول آمینی آلکیل بتواند داخل حلقه قرار بگیرد و به ایندول متصل شود، مثل ساختار ارگوتامین، این ترکیبات هم بر گیرنده ها اثر گذارند و اثر سروتونرژیک دارند اما کمتر از سایر ترکیبات. قرارگیری نیتروژن متصل به حلقه ی ایندول در حلقه ی پیپریدینی، اتصال آن به حلقه ی کاربازول و یا قرارگیری آن در ترکیبات آلکالوئیدی مانند ارگوت باعث کاهش اثر سروتونرژیکی ترکیب

به علت محدودیت حرکت نیتروژن میشود و موثر بر گیرنده های 5HT_{1F} و 5HT_{1E} خواهد بود.

داروهای موثر بر گیرنده 5HT_{1F}:

ساختارهای زیر، اگونستهای 1F را نشان میدهند که بازهم دارای خواص ضد میگرنی بوده و نیتروژن متصل به ایندول در این ترکیبات، در داخل حلقه پیپریدین و یا متصل به کاربازول است باعث ایجاد اثر بر گیرنده 5HT_{1F} می شود. نکته قابل توجه، وجود عوارض جانبی پایین تر میباشد که بعنوان نمونه میتوان به لاسمیدیتان اشاره کرد. درحقیقت، این ترکیبات بعلت داشتن اثرات اختصاصی (تا ۳۰۰ برابر) بر روی رسپتور 1F و تا حدی 1E و به سبب نداشتن اثر بر روی رسپتورهای 1B و 1D، اثرات تنگ شدگی و وازوکانستریکشن روی عروق کرونری را برخلاف مشتقات تریپتامینی ندارد. در موقعیت ۲ لاسمیدیتان، تری فلورو بنز آمید و در موقعیت ۶ N-متیل پیپریدینوئیل وجود دارد.



نامگذاری لاسمیدیتان:

2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)pyridin-2-yl]benzamide

در ترکیب LY-344370 حلقه پیپریدینی به حلقه ایندول اتیل آمین متصل شده و ساختار ۴-(۳-ایندولیل پیپریدین) را ایجاد کرد و میتوان گفت که این اتفاق و ورود حلقه پیپریدینوئیل در ساختار ایندول-۳-اتیل آمین با حفظ اثر همراه بوده ولی نسبت به N-اتیل آلکیل آمین فعالیت کاهش نشان داده است و در ساختار LY-344864، حالت آمینو کربازول در محل اتصال به ایندول وجود داشته و مشابه قبلی با وجود حفظ اثر، با کاهش اثر تا ۱۰۰۰ برابر همراه است.

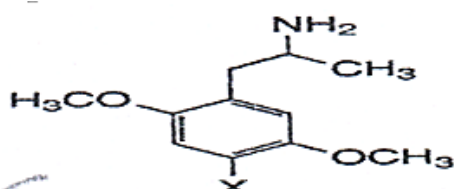


داروهای موثر بر گیرنده های 5-HT₂

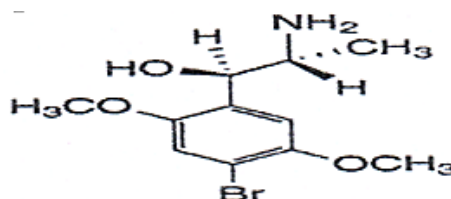
آگونیست های 5-HT₂

در ادامه به بررسی ترکیبات آگونیستی 5-HT₂ میپردازیم. بخش قابل ملاحظه در ساختار این آگونیستها مثل **DOB** و **DOI**، ۵، ۲-دی متوکسی فیل آمینوپروپان بوده که موثر در درمان گلوکوم به شکل قطره چشمی میباشد.

-1-(2,5-Dimethoxy-4X-phenyl)-2-aminopropane (DOB & DOI) are 5-HT₂ agonists



DOB X = Br
DOI X = I

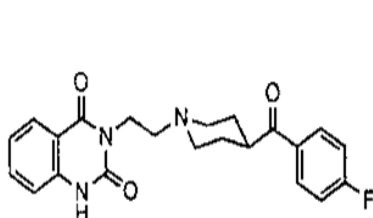


1R,2R-β-OH DOB

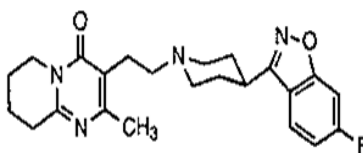
در صورتی که دی متوکسی فیل آمینو پروپان مشتق برم داشته باشد که با **DOB** مشخص می شود و مشتق ید دار آن با **DOI** مشخص می شود. **DOB** و **DOI** از مشتقات متیل دار فنتیل آمین (**Phenethylamine**) است.

آنتاگونیست های 5-HT_{2A}

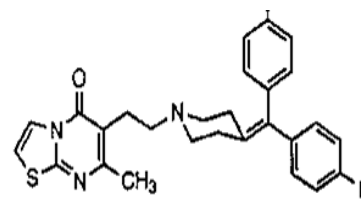
در مقابل، ساختار N-آکیل پیریدین، بیان ساختارهای آنتاگونیستی **5-HT_{2A}** بوده و از مثالهای آن میتوان به ترکیبات زیر اشاره کرد. این ترکیبات در درمان اسکیزوفرنی و سایکوز کاربرد دارند.



Ketanserin



Risperidone



Ritanserin

مشخصه ی شناسایی داروهای آنتاگونیستی: ۱- گروه پارافلوئوروفیل ۲- حلقه ی پیریدینی

✓ وجه مشترک این سه ترکیب قسمت N-آکیل پیریدینی و در قسمت انتهایی پارافلورو بنزوئیل (Ketanserin) و پارا فلورو بنزیلیدین (Ritanserin) و پارا فلورو بنزو ایزوکسازول (Risperidone) است که گروه های هیدروفوبیک را ساخته و طبق نظریه SAR ها میتوان گفت این دسته از ترکیبات نیازمند یک قسمت ازت قلیایی هستند که بتواند وضعیت ionic interaction را ایجاد کند و حدود ۲ الی ۳ قسمت هیدروفوبیک کانتکت یا حلقه های آروماتیک داشته باشد که بتواند اتصالات هیدروفوبیک را برقرار کند و این اتصالات در Receptor mapping این ترکیبات وجود دارد.

✓ بر اساس همین نظریه ، می توان از وضعیت آلکیل پپیریدینی فاصله گرفت و اثر ترکیباتی مانند **Olanzapine, Clozapine, Quetiapine, Ziprasidone و Zotepine** را هم ثابت کرد.

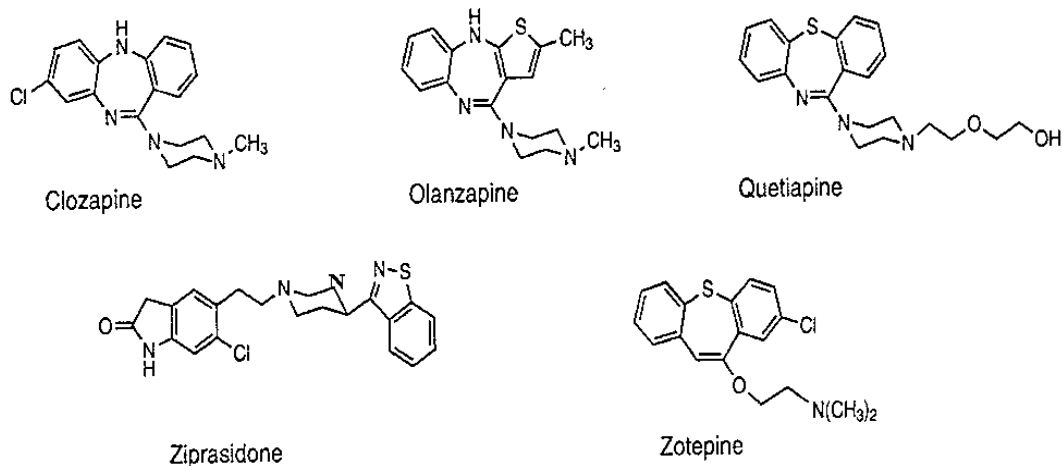
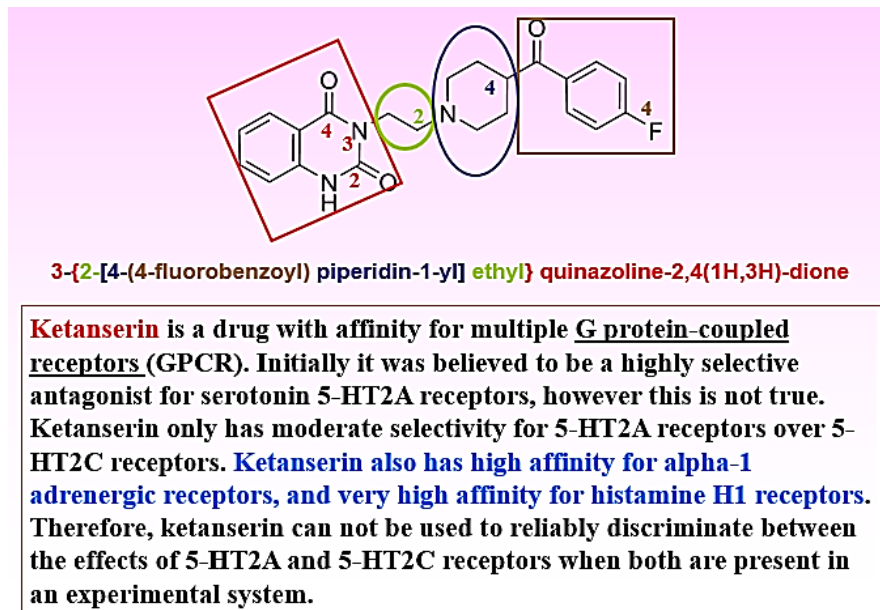


FIGURE 11.9 5-HT₂ receptor antagonists.

- در ترکیب کلوزاپین یک ازت انتهایی با فاصله اتمی مناسب نسبت به دی بنزوآزپین قرار دارد.
- وجود کلر در ساختار برخی از این ترکیبات باعث افزایش چربی دوستی و ورود به مغز میشود.

➤ Ketanserin – کتانسرین

- این ترکیب بطور کامل انتخابی 2A نیست و به گیرنده 2C نیز تمایل نشان می دهد. این ترکیب همچنین affinity زیادی به گیرنده های هیستامینی H₁ و آدرنرژیک alpha-1 نشان میدهد.



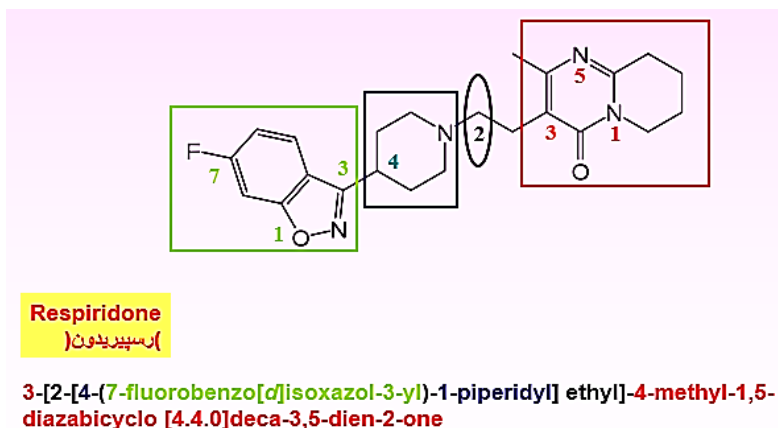
- Ketanserin مشتق quinazoline-dione هست که به یک آلکیل پپیریدینی متصل شده است و در موقعیت ۴ پپیریدین یک استخلاف ۴ فلوئورو بنزوئیلی متصل است
- اگر اجزای quinazoline-dione ، ایتیل پپیریدینو و پارا فلوئورو را بشناسیم، نامگذاری راحت تر انجام می شود:

3 – {2 – [4 – (4 – *para*fluorobenzoyl)piperidinyl]ethyl}quinazoline – 2.4 – dione

- این ترکیب به عنوان آنتی اسکیزوفرنی و آنتاگونیست گیرنده های 5-HT_{2A} , 5-HT_{2C} شناخته می شود.

➤ Risperidone – ریسپریدون

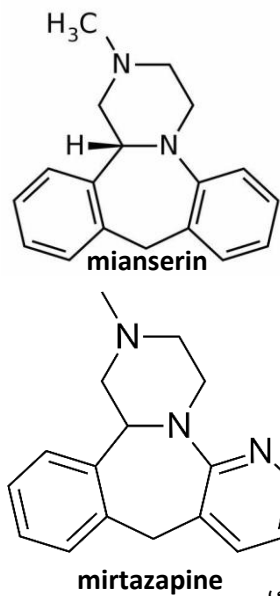
- ✓ از ترکیبات آنتاگونیست 5-HT_{2A} با اثر ضد جنون است.



- ✓ Risperidone مشتق آلکیل پیریدینی است که در بخش انتهایی آن پارا فلورو بنزوایزوکسازول وجود دارد. در قسمت متصل به آلکیل پیریدین آن، ترکیب پیریدین و پیریمیدینون و یا 4-methyl- 1,5-diazabicyclo[4.4.0]deca-3,5-dien-2-one وجود دارد. از نظر نام گذاری شیمیایی در اسلاید راهنمایی شده است که در این جا نیز از نظر نظریه گروه 5-HT₂ آنتاگونیست ها، ساختار شیمیایی آلکیل پیریدینی که در قسمت انتهایی یک بخش پارا فلورو یا بخش اروماتیک بنزوایزوکسازول دارد برقرار است و در قسمت سر اتیل نیز یک ترکیب هتروسیکل چسبیده که بتواند یک اینترکشن هیدروفوبیک را برقرار کند.

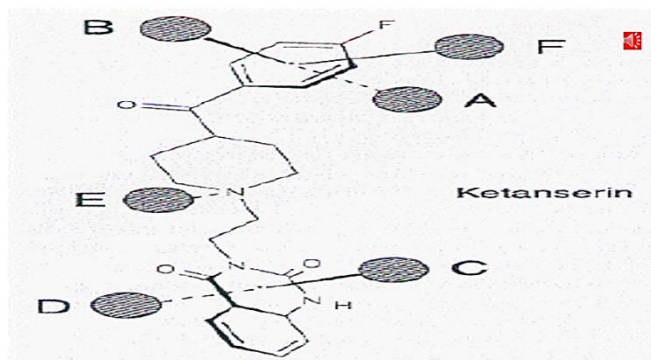
باکس زیر رو استاد گفتن جزء اهداف درسی نیست.

- ✓ البته از این دسته ترکیبات دیگری هم وجود دارد ؛ مانند Mianserin و Mirtazapine :



- هردوی این ها داروهایی هستند که به جز آنتاگونیست بودن روی 5-HT₂ می توانند به عنوان Tetracyclic antidepressant استفاده شوند و اصطلاحا به این ترکیبات (NASSA) noradrenergic-specific serotonergic antidepressant گفته می شود.
- به عنوان ۱- ضد افسردگی ۲- خواب آور ۳- ضد تهوع کاربرد دارند. هم چنین دارای اثرات آنتی هیستامین و اشتها آور نیز هستند.
- در این ترکیبات با توجه به ساختار Mianserin و Mirtazapine باید بتوانید بر اساس فرضیات قبلی علت موثر بودن آن ها را به عنوان آنتاگونیست 5-HT₂ روی ترکیبات گفته شده (آلکیل پیریدینی) مشخص کنید.
- در عین حال این دو ترکیب از ترکیبات Tetracyclic antidepressant هستند که از نظر مکانیسمی به عنوان noradrenergic-specific serotonergic antidepressant کاربرد دارند.

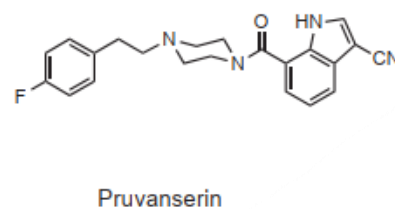
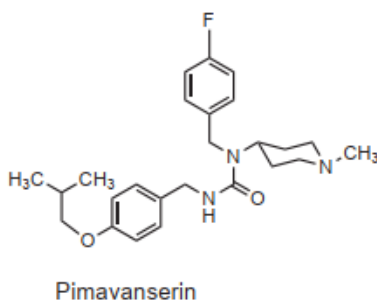
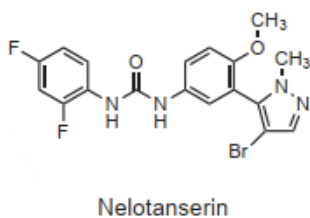
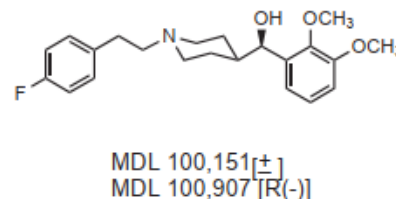
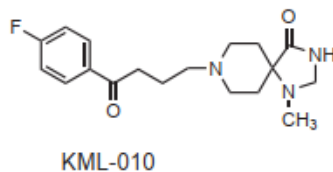
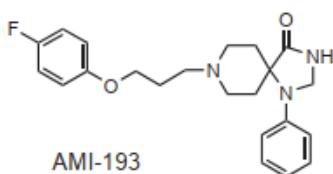
Receptor Map. Positions A, B, C, D, and F depict hydrophobic contacts. Position E is an ionic interaction.



نظریه مربوط به اثر بخشی و receptor mapping در این موقعیت آلکیل پپیریدین ها وجود یک گروه ازت قلیایی برای ایجاد اینترکشن یونی و موقعیت های A,B,C,D,E,F که مثلا در Ketanserin برای اینترکشن یا اتصالات هیدروفوبیک در دو قسمت آروماتیک و یا هتروسیکل-اروماتیک وجود داشته باشد. این موضوع یک کلیتی برای نظریه آلکیل پپیریدین ها می باشد.

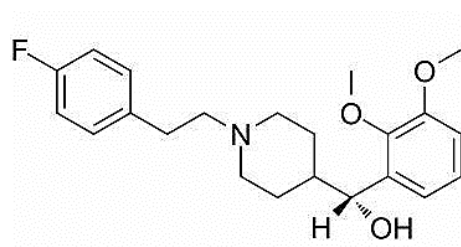
چند آنتاگونیست دیگر موثر بر 5-HT_{2A} با ساختارهای نسبتا متفاوت

گروه پارا-فلوئورو همچنان در این ساختارها دیده میشود. نکته قابل توجه میتواند حضور گروه فلوئورو فیل در قسمت منتظر به نیتروژن حلقه پپیریدین باشد. در آنتاگونیست هایی مثل Risperidone که بررسی کردیم، این گروه به نیتروژن متصل نبود. این ترکیبات نسبت به 2A انتخابی تر هستند و تاثیر کمتری بر 2C دارند.



Examples of 5-HT_{2A} subpopulation selective agents.

➤ وُلیناسرین - volinanserin



✓ وُلیناسرین به عنوان آنتاگونیست 5-HT_{2A} مطرح است .

✓ به عنوان یک ضد اضطراب، خواب آور و آنتی اسکیزوفرنی مطرح است.

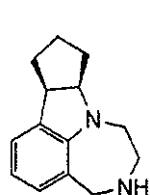
✓ وضعیت پارافلورو اتیل (آلکیل پپیریدین) در وولیناسرین نسبت به اتصال انتهایی (پارا فلوئورفیل) تغییر کرده و این نشان میدهد که موقعیت پارا فلورو و بنزوئیل و یا ترکیب

اروماتیک که از دوطرف به حلقه پپیریدینی متصل میشود، عوض شده و این تغییر موقعیت مهم نیست و مهم این موضوع است که نظریه در این ترکیبات صدق کند.

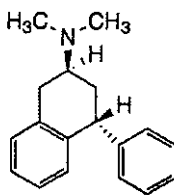
✓ در صورت حذف فلوئور، اثر ترکیب از بین می‌رود.

آگونیست ها و آنتاگونیست های گیرنده 5-HT_{2c}

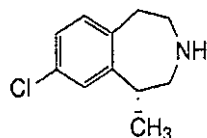
در شکل ترکیب WAY 163 قرار دارد که از نظر ساختاری به عنوان یک آگونیست یا فول آگونیستی مطرح است در حالی که ترکیب دارویی Lorcaserin که یک مشتق بنزوآزپین است و به صورت tetrahydro-benzazepine 6-chloro-3-methyl- است، یک آگونیست نسبی (partial agonist) می باشد. در کل این ترکیبات (آگونیست ها و آنتاگونیست ها) عملکرد متفاوتی نسبت به 5-HT_{2A} دارند. در این جا عملکرد این ترکیبات مانند Lorcaserin ضد اشتها است و به عنوان یک ترکیبی که در FDA برای کاهش وزن و کاهش اشتها approved شده است.



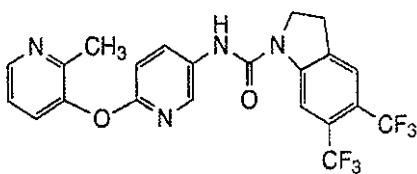
WAY-163909
Full Agonist



1R,3S (-)-trans PAT



Lorcaserin



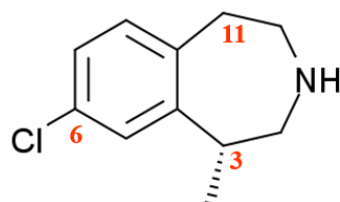
SB-243213

سوالاتی که ممکن است در کوئیز ها مطرح شود: علت فعال بودن حلقه ی trans PAT چیست؟ از نظر گیرنده (رساندگی) به علت آمینو تترالینی است که موثر است . علت موثر بودن این ترکیب بر روی 5-HT₂ چیست؟ مشاهده میکنیم که در این ترکیب ازت قلبایی و دو قسمت فنیل که اینترکشن های هیدروفوبیک را با فواصل اتمی مناسب فراهم میکنند وجود دارد و در ضمن دارای شباهت به آمینوترالین ها است.

Lorcaserin-لورکاسرین

✓ پارشال آگونیست گیرنده 5-HT_{2C} است .

✓ یک مشتق (کلرو) بنزوآزپین است که دارای استخلاف های متعددی است.



✓ برای درمان چاقی در همه افراد که BMI بالای ۳۰ دارند و یا افرادی که BMI بالای ۲۷

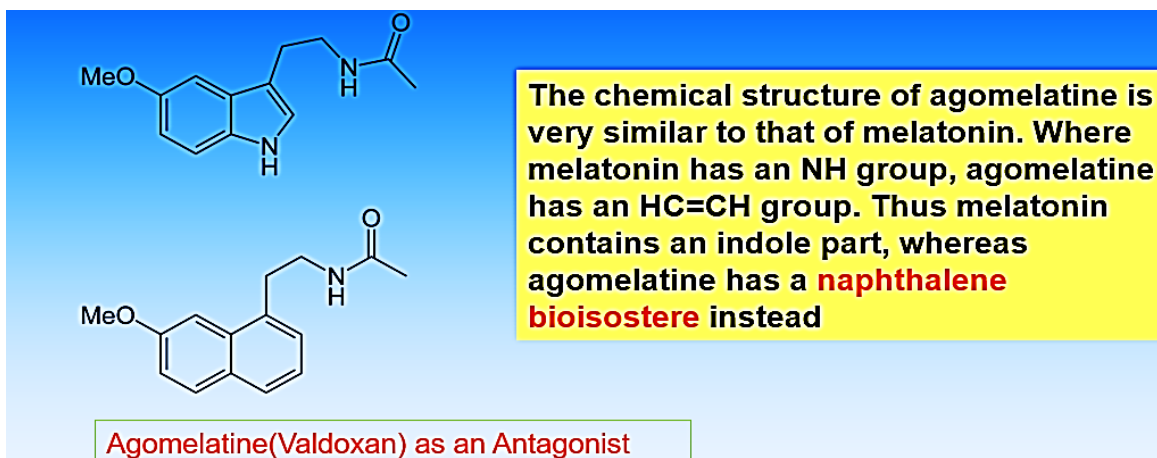
دارند و میانسال هستند و دارای یک ریسک فاکتور مثل فشارخون بالا، دیابت نوع ۲ و

کلسترول بالا می باشند، تاییدیه FDA را دارد و استفاده می‌شود.

(1R)-6-chloro-3-methyl-2,3,11,12-tetrahydro-1H-benzazepine

آنتاگونیست 5-HT_{2c}

➤ آگوملاتین-Agomelatine



Agomelatine is an antidepressant. It is marketed for the treatment of major depressive disorder and has been reported to have a reduced level of sexual side effects as well as discontinuation effects compared to some other antidepressants. Agomelatine may also have positive effects on sleep. Agomelatine is a melatonin receptor agonist and serotonin 5-HT_{2C} and 5-HT_{2B} receptor **antagonist.**

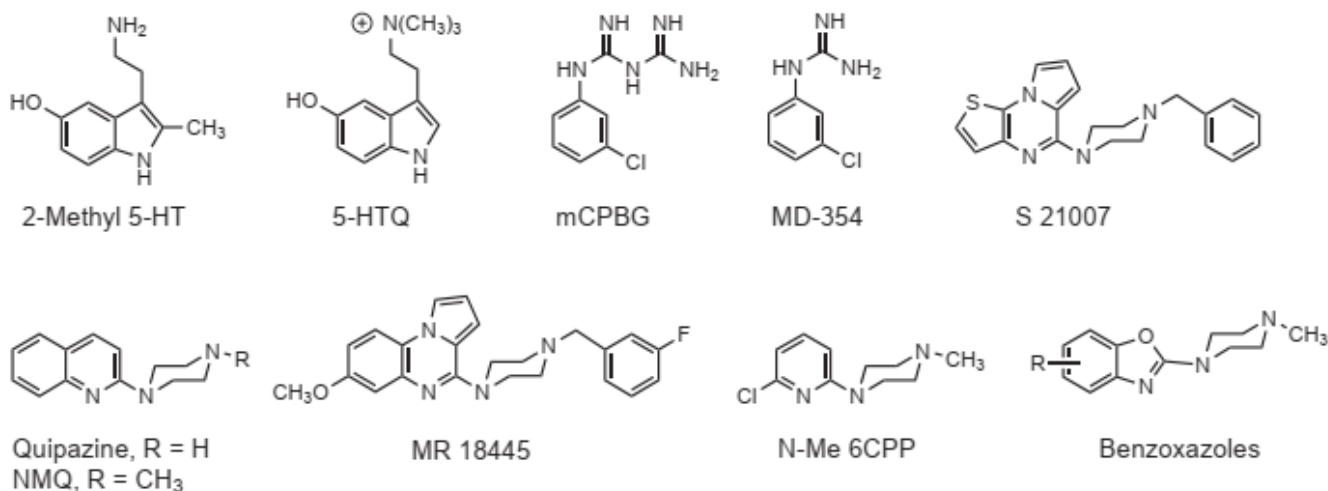
✓ ساختار مشابه ملاتونین دارد. با این تفاوت که به جای حلقه ایندول، دارای حلقه نفتالن است.

✓ آگونیست گیرنده ملاتونین و آنتاگونیست 5-HT_{2B} و 5-HT_{2C} است. به عنوان ضد افسردگی مطرح است و در sleep disorders و depression disorders و برخی از مشکلات این چینی استفاده می شود و ممکن است ریتم خواب را بهبود ببخشد.

نقش ازت در تریپتامین با یک موقعیت اتیلن جا به جا شده است و بیوایزواستر نفتالن یا فنیل به جای پیرول نشسته است؛ در نتیجه متوجه میشویم که ازت خیلی مهم نیست و بار الکترونی روی پیوند دوگانه و ساختار sp² مهم است. در نتیجه گروه ایندول آمینی می تواند به نفتالن آلکیل آمینی تبدیل شود و در این جا ترکیبی به نام Agomelatine را می سازد که آنتاگونیست این رسپتور است.

5-HT₃

➤ آگونیست‌های گیرنده 5-HT₃ (۵-هیدروکسی تریپتامین ۳):



3 5-HT₃ receptor agonists or partial agonists.

این ترکیبات کاربرد درمانی مشخصی ندارند. آگونیست ها و partial agonist های گیرنده 5-HT₃ از نظر ساختار در ۴ گروه تقسیم بندی می شوند:

۱. ساختارهای ۲-متیل -۵-هیدروکسی تریپتامین (۲-متیل سروتونین): قرار گرفتن متیل روی موقعیت ۲ ترکیباتی که دارای گروه های ایندول آمینی یا تریپتامینی هستند، باعث ایجاد آنالوگ ۲-متیل تریپتامین این ترکیبات می شود و باعث اثر اختصاصی تر این ترکیبات روی بعضی از گیرنده ها از جمله گیرنده های 5-HT₃ و 5-HT₆ می شود. گیرنده 5-HT₃ به صورت محیطی در دستگاه گوارش موجود بوده و اثر تهوع زایی دارد. پس برای اثر محیطی ترکیب باید به شدت پولار و یونیزه باشد تا از BBB عبور نکند.

پس : ما تا اینجا مشتق ۲-متیل نداشتیم و بنابر این مشتق ۲-متیل مشخصه ی اثر اختصاصی آگونیستی ترکیب روی گیرنده های 5-HT₃ و 5-HT₆ می باشد .

۲. ساختارهای ۵-هیدروکسی ترشیاری آمینو تریپتامین (مشتقات تری متیل آمین کوارترنر سروتونین): در کنار آن ساختارهای ترشیاری متیل کوارترنری آمین ها که آنالوگ MHTQ هستند؛ یعنی ترشیو کوارترنری آمینی است که در ایندول آمین وجود دارد؛ پس N,N,N-تری متیل کوارترنری آمین آنالوگ ۵-هیدروکسی تریپتامین می باشد .

• مشتق کوارترنری آمین یا همان مشتق N,N,N-تری متیل کوارترنری آمین ۱۰ برابر بیشتر به گیرنده ی 5-HT₃ تمایل دارد . پس مشتقات کوارترنری آمین در تریپتامین ها، به گیرنده ۵-هیدروکسی تریپتامین ۳ نسبت به سایر گیرنده ها تمایل و افینیتی بیشتری دارد. از سمت چپ گروه آمین انتهایی یونیزه شده که سبب اثر محیطی آن و عدم عبور از BBB می شود.

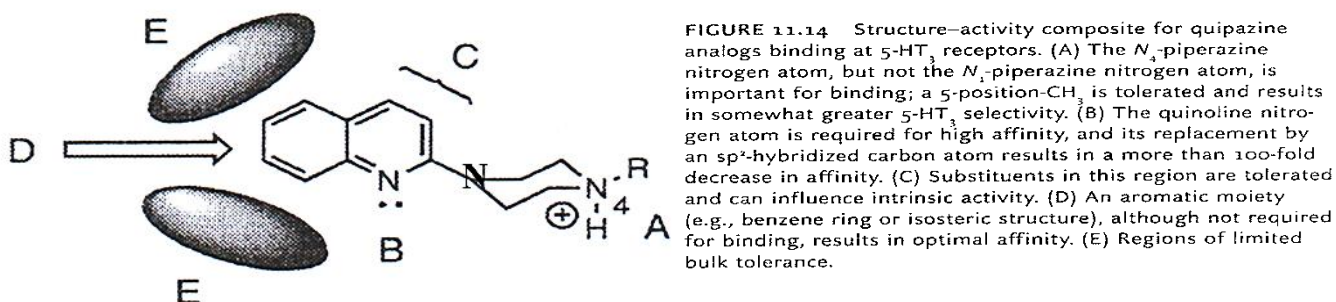
۳. ساختارهای متاکلرو فیل گوانیدین / بیس گوانیدین : وجود گروه متاکلرو در ساختارهای فیل گوانیدین و متاکلرو فیل بیس گوانیدین (mCPBG) ، سبب افزایش لیپوفیلیسته ترکیب و بهبود تمایل آن ها به گیرنده می شود. وجود گروه متاکلرو در ترکیبات فیل گوانیدین و فیل بیس گوانیدین این ترکیبات را پولارتر و آگونیست گیرنده ی 5-HT₃ می کند. مشکل این ترکیبات این است که نمی توانند از سد خونی مغزی (BBB) عبور کنند که با وجود کلر در این ترکیبات جذب این ترکیبات بهبود می یابد .

۴. ساختارهای آریل پیرازین : این دسته از دسته های قبلی مهم تر هستند ، گروه مشتقات آریل پیرازین می باشند. این دسته شامل ترکیبات s21007,quizapine,N-methyl quipazine,MR18445,N-me 6CPP(n-methyl 6-chloro piperidine piperazine) و بنزوکسازول ها که حلقه ی پیرازین در آنها قرار دارد. این دسته خیلی اختصاصی تر به عنوان آگونیست گیرنده ی 5-HT₃ عمل می کنند .

MR18445 یک مشتق پیرولو کوینوکسالیین (pyrrolo quinoxaline) می باشد.)

➤ SAR ترکیب quipazine-کوییپازین و اثر آگونیستی آن بر گیرنده ی 5-HT₃:

در این ترکیبات ۵ ناحیه برای تغییر داریم:



۱- A: در این ناحیه حلقه پیرازین را داریم که وجود گروه ازت ۴ (ازت انتهایی) بر روی این حلقه مهم است و وجود ازت ناحیه یک اهمیتی ندارد. استخلاف R ناحیه ۴ روی میزان جذب (اثر اختصاصی تر) ترکیب اثر می گذارد به گونه ای که ساختار N-متیل کوپیپازین لیپوفیل تر از ترکیب کوپیپازین بوده و اختصاصی تر از آن عمل کرده و جذب بهتر و اثربخشی بهتری دارد.

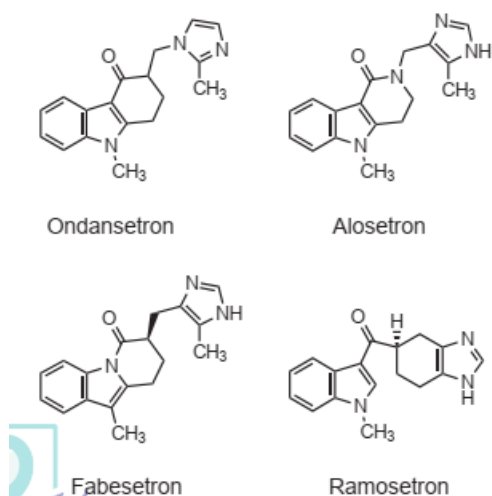
۲- B: وجود non-binding الکترون های روی نیتروژن ازتی حلقه کینولون، برای اتصال به گیرنده لازم است و حذف آن سبب کاهش افینیتی و تمایل ترکیب به گیرنده می شود. جایگزینی این قسمت با بیوایزوستر هایی همچون اتیلن که دارای کربن sp² است و حلقه ی نفتالن ایجاد می شود، میزان share و به اشتراک گذاری این جفت الکترون کمتر شده و سبب کاهش ۱۰۰ برابری تمایل به گیرنده می شود.

۳- C: گذاشتن استخلاف در این ناحیه می تواند میزان فعالیت ذاتی ترکیب را تغییر دهد؛ مثل گروه پیرول سبب افزایش افینیتی ترکیب به گیرنده و لیپوفیلیته ترکیب می گردد پس وجود استخلاف سبب بهبود اثر می شود.

۴- D: این قسمت tolerable ترین و قابل تحمل ترین قسمت برای اتصالات و استخلاف ها است. استخلاف ها به حلقه ی بنزن، کینولین که در اینجا داریم و سایر مشتقات ایزواستری (حلقه های آروماتیک) آن متصل شده و در نتیجه یک حجم هیدروفوبیک که برای اتصال به گیرنده لازم است را ایجاد می کنند وجود آن سبب بهبود افینیتی می شود .

۵- E: وجود استخلاف روی حلقه بنزن قابل تحمل بوده و سبب افزایش لیپوفیلیته ترکیب و بهبود جذب ترکیب می گردد.

➤ آنتاگونیست‌های 5HT-3



- این ترکیبات اثرات ضدتهوعی (antiemetic) داشته و در درمان تهوع و استفراغ دوران شیمی‌درمانی استفاده می‌شوند.
- گرانisetron، اندانسترون، دولاسترون، آزاسترون، تروپisetron، راموسترون، ایندسترون، آلوسترون، سیلانسترون و پالونسترون از جمله این ترکیبات هستند.
- در این ترکیبات ساختار کریپتامین یا ایندول آمین را در کنار بخش ایمیدازول داریم.
- ساختار بخش فاماکوفور این ترکیبات شامل حلقه‌های ایندول آمینی یا تریپتامینی متصل به بخش ایمیدازول یا کربوکسامید را مشاهده می‌کنید:

در این ساختار سه فاصله مهم است:

- ۱- فاصله بین حلقه A (حلقه‌ی پیرول که دارای ازت است) تا اکسیژن کربوکسامید واقع در مرکز ترکیب: اگر فاصله‌ای که هر باند تکی و باند دوگانه ایجاد می‌کنند را بین ۰.۹ تا ۱ آنگستروم در نظر بگیریم: ۳.۳ تا ۳.۵ آنگستروم

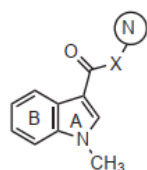


FIGURE 11.17 A composite pharmacophore model for 5-HT₃ receptor antagonists. An aromatic centroid (A) to oxygen (O) distance of 3.3 to 3.5 Å is thought to be optimal. Distances calculated from the terminal amine (N) to the oxygen atom (O) and from the terminal amine N to centroid A are from 5.1 to 5.2 and from 6.7 to 7.2 Å, respectively. It has been speculated that ring A is not required for binding and acts as a spacer. Ring B can be more important for binding, and associated hydrophobic binding regions have been proposed.

- ۲- فاصله‌ی بین مرکز بخش ایندولی یا حلقه‌ی پیرول تا آمین انتهایی: ۶.۷ تا ۷.۲ آنگستروم؛ اگر در اندانسترون باند دوگانه‌ی تریپتامین را بخش مرکزی حلقه‌ی A در نظر بگیریم، ۷ فاصله‌ی اتمی تا ازت دور تر در ایمیدازول فاصله دارد.

- ۳- فاصله بین آمین (ازت) انتهایی در ساختار ایمیدازول تا اکسیژن: ۵.۱ تا ۵.۲ آنگستروم؛ در ترکیب اندانسترون فاصله ازت انتهایی تا اکسیژن ۵ باند است و در آلوسترون نیز فاصله‌ی ازت شماره ۴ تا اکسیژن ۵ باند می‌باشد که همان ۵ تا ۵.۵ آنگستروم می‌تواند باشد.

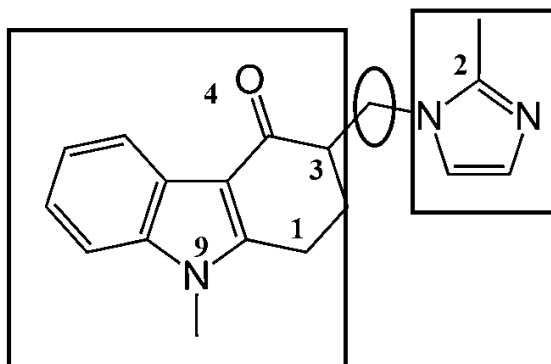
- ۳- مشخصه‌های تشخیص آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₃ وجود: ۱- ازت ایمیدازولی ۲- ساختارهای کربونیل (وجود C=O) ۳- یک حلقه‌ی تریپتامینی

✓ دقت کنید حتماً فاصله‌ی اتمی رعایت شده باشد. مثلاً فاصله‌ی کربونیل بخش کربوکسامید با بخش‌های ایمیدازولی ثابت و در حدود ۳.۵ آنگسترومی است در واقع یک پل متیلن (یک کربن) بین آنها است. مثلاً در راموسترون بخش پورینی فاصله‌ی مناسبی را تا ایمیدازول و در حدود ۳.۵ آنگستروم ایجاد کرده است.

✓ همچنین در این ترکیبات مثلاً در اندانسترون بخش ایندولی از طریق یک حلقه‌ی کاربازیدی و در آلوسترون از طریق یک حلقه‌ی پیپریدینی و در دوترکیب دیگر از طریق حلقه‌های دیگر به بخش کربونیل اتصال پیدا کرده و باعث شده تا فاصله‌ی بین ازت ایمیدازولی تا بخش ایندولی در حدود ۷ آنگستروم حفظ شود.

➤ ondansetron-اندانسترون:

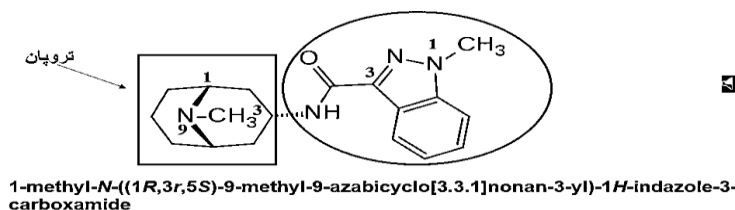
Ondansetron



9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-one

- دارای یک حلقه ی dihydro cabazol 4-one است و نام کامل ترکیب نیز مهم است.
- این دارو یک آنتاگونیست 5HT-3 با ساختار ایمیدازولی است که فاصله ی اتمی نیز به درستی در آن رعایت شده.
- در سال ۱۹۹۰ به عنوان یک gold standard برای درمان تهوع ناشی از کموتراپی و رادیوتراپی مطرح بود.
- یکی از کوتاه ترین نیمه عمر ها را دارد و در حدود ۴ ساعت است . اندانسترون در مقایسه با پالونسترون که دارای طولانی ترین نیمه عمر و در حدود ۱۲۸ ساعت است ، نیمه عمر خیلی کوتاهی دارد.
- استفاده رایجی به عنوان داروی ضدتهوع دارد ولی چون نیمه عمر کمی دارد برای فاز حاد مفید است و روی کنترل فاز مزمن استفراغ باید دوباره مصرف شود.
- ترکیب گرانسترون و پرونیسترون نیز نیمه عمر متوسط دارند.

➤ Granisetron-گرانسترون



Granisetron is a serotonin 5-HT₃ receptor antagonist used as an anti emetic to treat nausea and vomiting following chemotherapy. Its main effect is to reduce the activity of the vagus nerve, which is a nerve that activates the vomiting center in the medulla oblongata. It does not have much effect on vomiting due to motion sickness. This drug does not have any effect on dopamine receptors or muscarinic receptors. A granisetron transdermal patch with the trade name Sancuso was approved by the US FDA. Granisetron breaks down slowly, staying in the body for a long time. One dose usually lasts 4 to 9 hours and is usually administered once or twice daily. This drug is removed from the body by the liver and kidneys

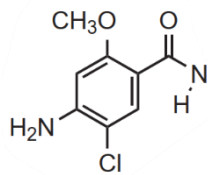
- این ترکیب شامل یک بخش ایندازول کربوکسامیدی است که در کنار یک حلقه ی N-متیل تروپان قرار گرفته است.
- گروه تروپان می تواند اتصال قوی تری با رسپتور در مقایسه با گروه ایمیدازولی ایجاد کند چون ازوت آن قلیایی تر است.
- این ترکیب نیز آنتاگونیست گیرنده ی 5-HT₃ است و به عنوان ضدتهوع در شیمی درمانی استفاده می شود.
- نیمه عمری حدود ۴ الی ۹ ساعت دارد و به صورت یک الی دو بار در روز تجویز می شود و به صورت کلیوی و کبدی دفع میشود.

در تمامی ترکیبات آنتاگونیست 5HT-3 وجود سه گروه لازم است:

- ۱- گروه آروماتیک مثل بنزن برای اتصال به نواحی هیدروفوب رسپتور
 - ۲- گروه پذیرنده پیوند هیدروژنی یا گروه کربونیل؛
 - ۳- گروه ازت قلبی که باید داخل حلقه باشد که بهتر است ایمیدازول باشد مثل اندانسترون، حلقه ی تروپان در گرانیسترون برای اتصال الکترواستاتیک با رسپتور . همچنین فاصله ازت داخل حلقه تا بخش اروماتیک حدود ۷ آنگستروم است.
- ※ آنتاگونیست‌های 5-HT₃ اثرات آگونیستی 5-HT₄ را هم دارند و بالعکس.

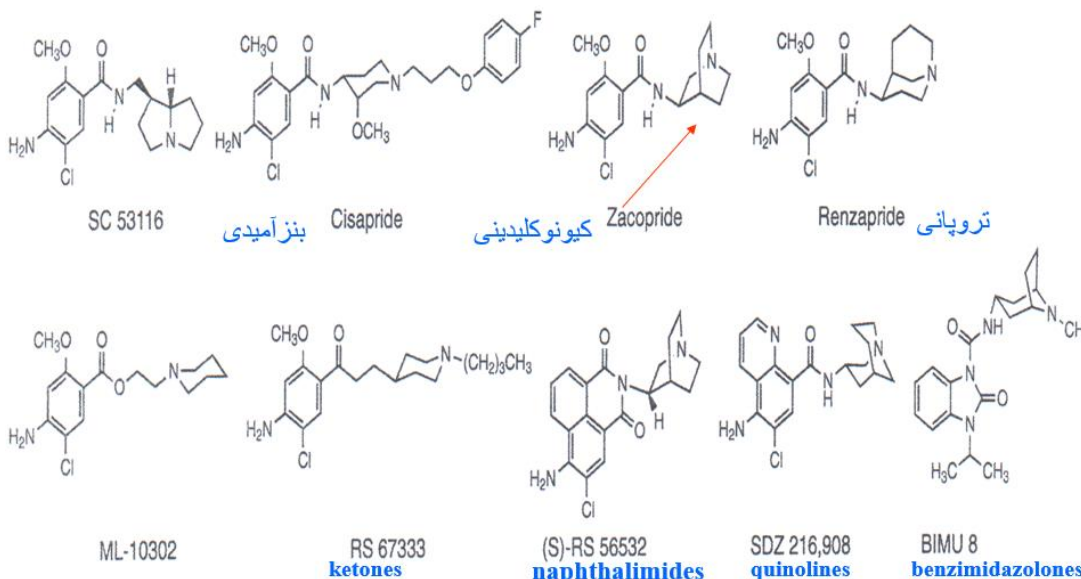


آگونیست های 5-HT₄



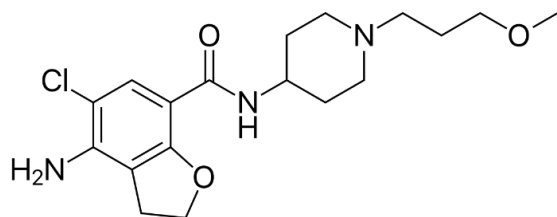
❖ بطور کلی ساختاری که در اکثر آگونیست های 5-HT₄ دیده میشود یک **بنزآمید** با گروه های **۴-آمینو-۵-کلرو-۲-متوکسی** است که یک حلقه **هتروسیکل ازت دار** به قسمت آمیدی آن متصل میشود. (پس اگر یک مولکول فرضی به شما دادند و گروه های آمین و متوکسی و کلر داشت و گفته شد اثر آن را حدس بزنید کاری ندارد!)

- ❖ میتوانند بصورت کینولینی، بنزایمیدازولونی یا نفتال ایمیدی هم در بیایند. همچنین ممکن است گروه آمید با استر یا کتون جایگزین شود.
- ❖ همه این ترکیبات دارای نیتروژن بازی (N درون حلقه) هستند که در **cisapride** ساختار متوکسی پیریمیدینی، در **zacopride** ساختار کیونوکلیدینی و در **renzapride** ساختار تروپانی وجود دارد.
- ❖ وجود اتم کلر در این ترکیبات به منظور افزایش لیپوفیلیته است.



- ❖ **کاربرد** آگونیست های 5-HT₄ اثر ضد تهوع، درمان IBS و رفلکس مری-معده
- ❖ رابطه ای بین گیرنده 5-HT₃ و 5-HT₄ وجود دارد. آنچه که در 5-HT₃ آگونیست است میتواند روی 5-HT₄ به عنوان آنتاگونیست عمل کند درحالی که بقیه ترکیبات **partial agonist** هستند و آنچه در 5-HT₄ آگونیست است میتواند در 5-HT₃ اثر آنتاگونیستی ایجاد کند مانند **metoclopramide**, **mosapride**, **zacopride** و **renzapride** که این ترکیبات خیلی **selective** نیستند.
- ❖ **مهمترین عارضه جانبی** این دسته ترکیبات، **QT Prolongation** است که میتواند موجب آریتمی های کشنده شود. داروی **Cisapride** به همین دلیل از بازار جمع شد.

Prucalopride



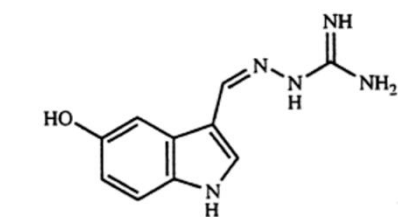
مشخصه اصلی این دارو، نداشتن عارضه **QT Prolongation** است که برخلاف داروهای قبلی این دسته، آن را **safe** میکند. علت این ویژگی، **Selectivity** دارو بر 5-HT₄ و عدم تمایل به رسپتورهای دیگر (سروتونینی و غیر سروتونینی) عنوان شده است.

بعضی آگونیستهای 5-HT₄ ساختار متفاوتی از بقیه داشته (ساختار کربازیماید آمیدی) و خاصیت partial agonist یا آگونیست بر گیرنده 5-HT₄ دارند مثل tegaserod.

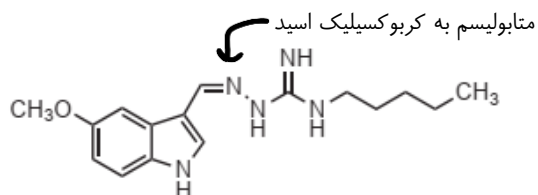
Tegaserod

این ترکیب برای IBS موثر می باشد و partial agonist است.

متابولیسم: تگاسرود در اثر اسید کاتالیز هیدرولیز و به ترکیب غیرفعال ۵-متوکسی ایندول ۳-کربوکسیلیک اسید تبدیل می شود.



Carbazimide-amide (5HT₄ partial agonist agonist)

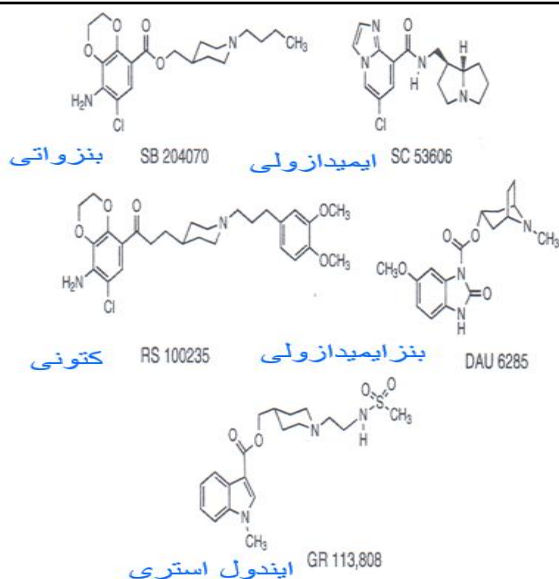


Tegaserod

آنتاگونیست های 5-HT₄ (در کلاس تدریس نشد)

این ترکیبات دارای ساختارهای ایمیدازولی، بنزواتی، بنزایمیدازولی، کتونی و ایندول استری هستند و دارای اثر آگونیستی بر روی گیرنده 5-HT₃ هم می باشند.

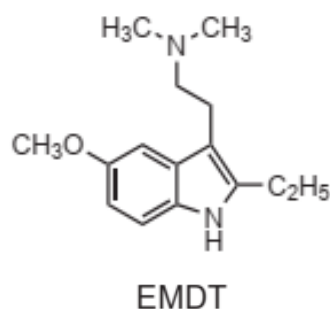
نحوه تشخیص آن ها همانطور که قبلا گفته شد، نبود همزمان آمین یا متوکسی می باشد.



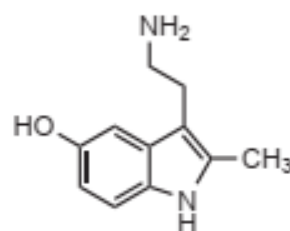
آگونیست های 5HT₆:

اولین آگونیست اختصاصی ساخته شده برای این رسپتور، 2-Ethyl-5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (EMDT) است. ساختار آن تشابه زیادی به 2-methyl 5-HT که آگونیست 5HT₃ است دارد.

سؤال: چه تغییری در مولکول EMDT لازم است تا اثر روی 5HT₃ افزایش یابد؟ تبدیل متوکسی به هیدروکسیل، تبدیل آمین به ترشیری و کوآترنری، تبدیل استخلاف ۲-اتیل به ۲-متیل

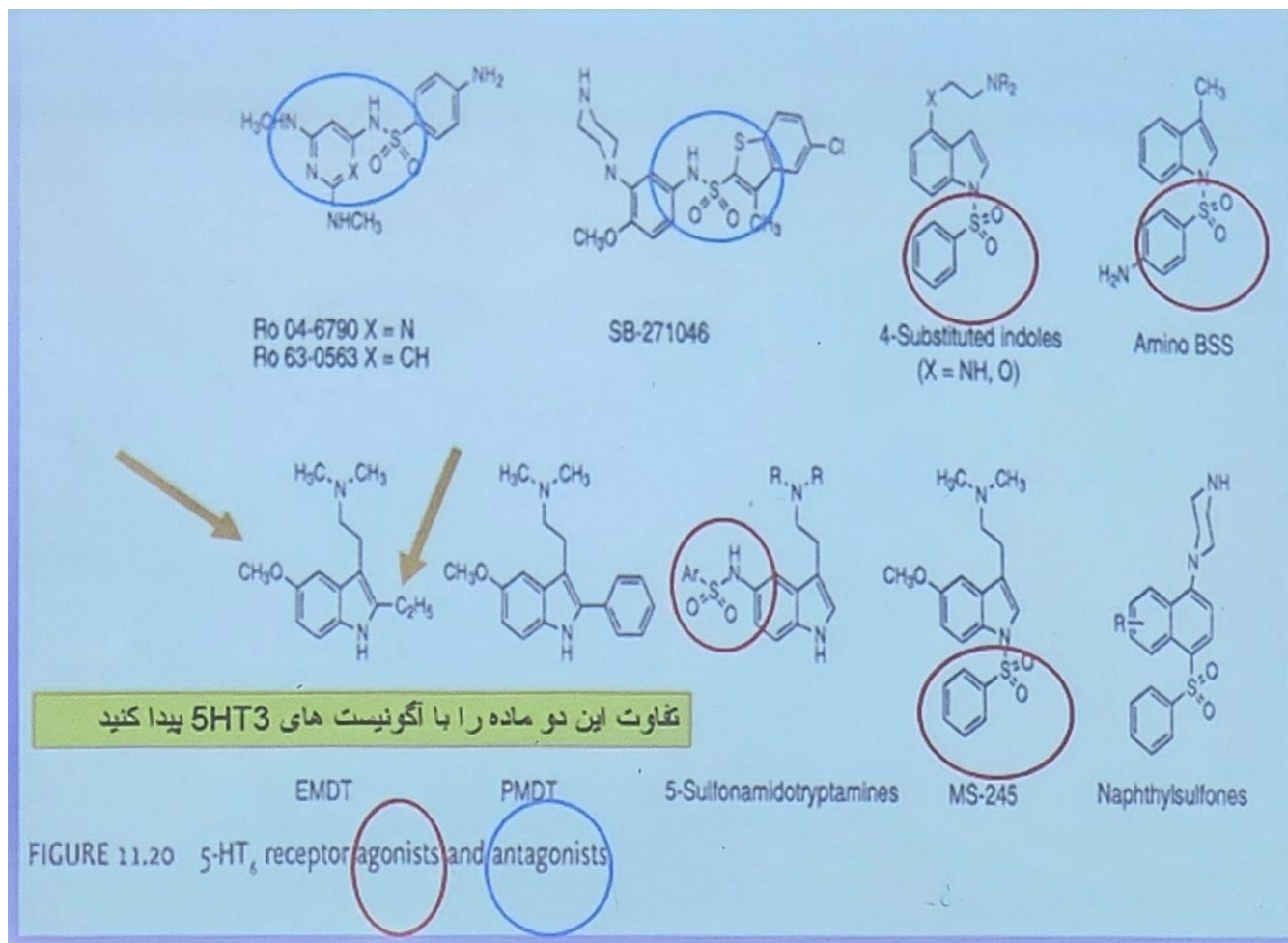


EMDT

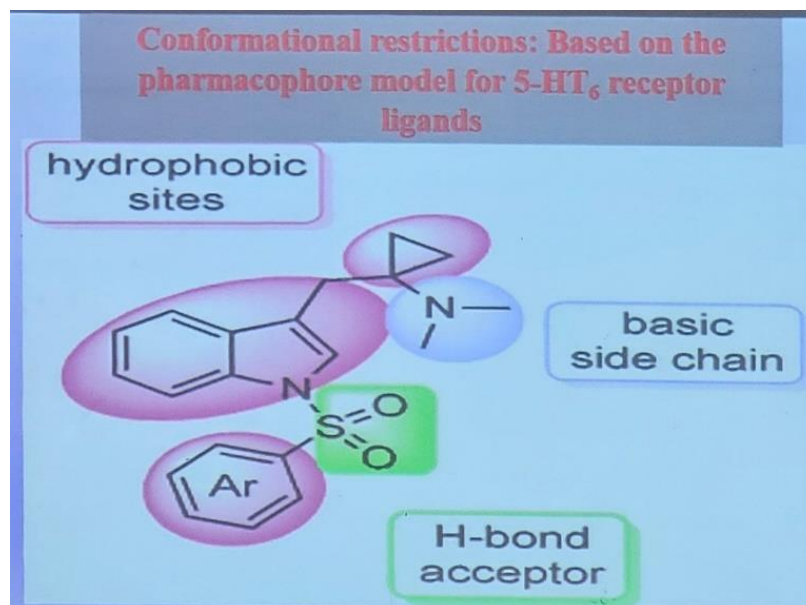


2-Methyl 5-HT

در ساختار آگونیست‌های دیگر این گیرنده، گروه سولفونامیدی به حلقه ایندول متصل است. وجود سولفونامید در موقعیت ۵ یا در موقعیت متصل به ازوت آگونیست 5HT₆ را ایجاد می‌کند. در آگونیست‌های 5HT_{1D} هم در موقعیت ۵ سولفونامید داریم.

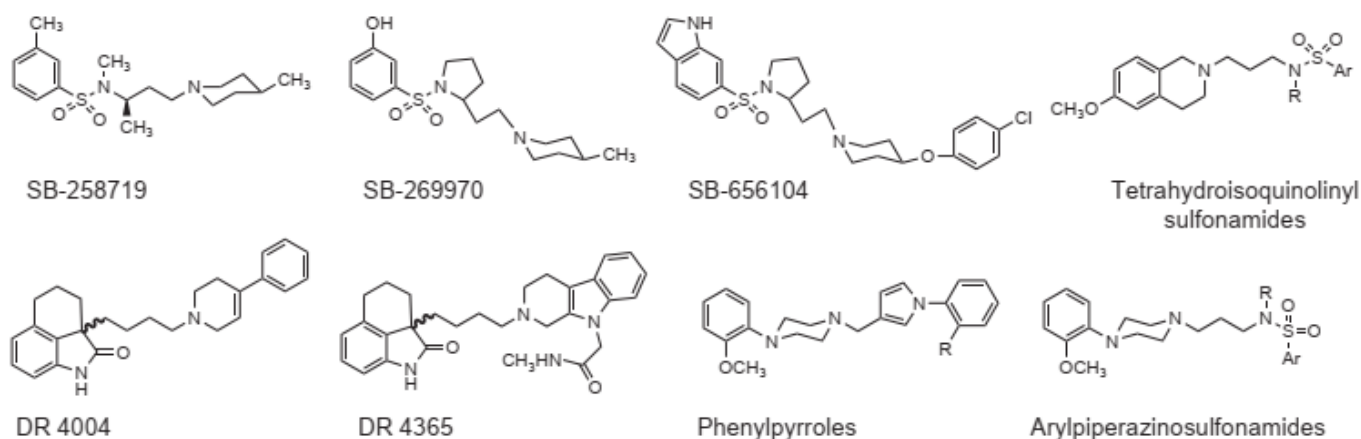
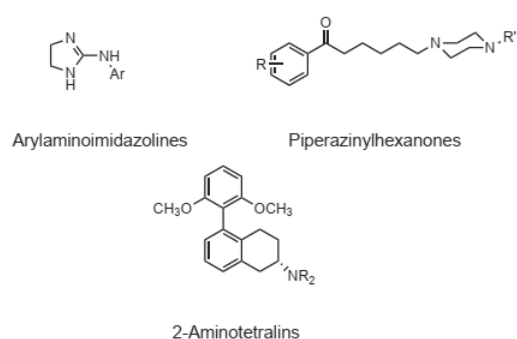


ساختار کلی آگونیست‌های 5HT₆:



آنتاگونیست های 5HT₇

در آنتاگونیست ها دو دسته از ترکیبات پیدا می شوند که می توانند در دسته های مختلف به گیرنده مربوطه اتصال پیدا کنند. یا آریل سولفونامیدها هستند یا آریل پیرازین ها هستند. در این دسته هنوز اثر درمانی و دارویی مناسب ارائه نشده است. به طور کلی اثرشان به عنوان anti-depressant مطرح است. آریل ها خارج از اینکه در دسته تریپتامین داشته باشند به صورت آریل سولفونامید یا آریل پیرازین/پیریدین وجود دارند. (استاد یک دسته دیگر باتوجه به تصاویر نیز ذکر کردند: آریل پیرازین سولفونامید). انتظار داریم که این ترکیبات بر روی گیرنده های 5HT₇ به طور خاص به صورت آنتاگونیستی اثر داشته باشند.

E 11.21 5-HT₇ receptor antagonists.FIGURE 11.22 5-HT₇ receptor agonists.

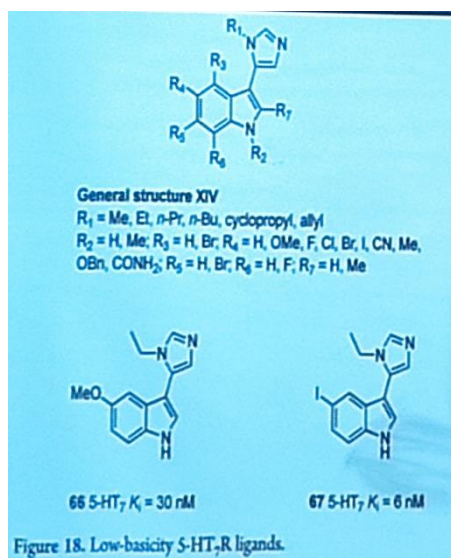
آگونیست ها شامل آریل آمینو ایمیدازول و آمینوتترالین میباشند. اما تترالین ها در ترکیبات گذشته ۸ هیدروکسی و فلوئور داشت ولی اینجا آمینوتترالین است. این ترکیبات هنوز وارد بازار نشده اند. اگر بخواهیم راجع به آریل آمینو ایمیدازول ها بیشتر توضیح بدهیم، در مقالات ذکر شده است ترکیبات مختلفی از آریل ایمیدازول ها سنتز شده است که ایمیدازول ها را به عنوان یک حلقه باز ضعیف در نظر می گیرد که در موقعیت ۵ آن به حلقه تریپتامین وصل می شود و در موقعیت ۱ هم می تواند به آلکیل وصل شود. بهترین فرم آلکیل اتیل هست (متیل هم می تواند وصل شود). ترکیبات مختلفی را در R₁ و R₂ که البته بیشتر R₁ مدنظر است گذاشتند (متیل، اتیل، پروپیل، بوتیل، سیکلو پروپیل) که از همه بهتر اتیل عمل کرد.

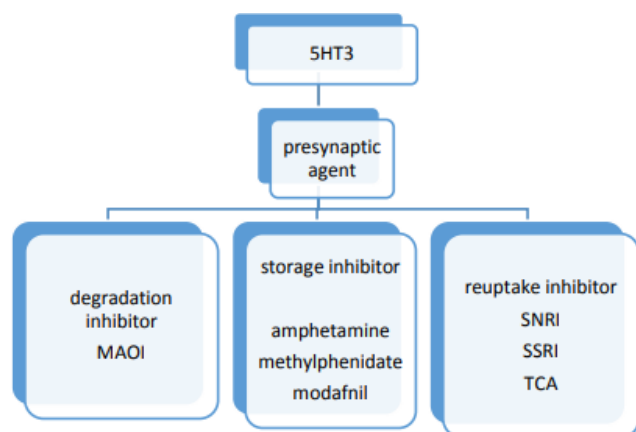
تشخیص اینکه حلقه های آریل آمینو پیرازین (احتمالا منظور استاد ایمیدازول بوده است) و در کنارش ایندول ایمیدازول به طور اختصاصی به عنوان آگونیست 5HT₇ عمل می کند مهم است. چرا؟

- ۱- آسپاراتات در گیرنده می تواند یک پیوند هیدروژنی با H ایندول برقرار کند یا یک اتصال پای بدهد.
- ۲- ایمیدازول می تواند که یک پیوند H را با آرژنین خاصی در گیرنده برقرار کند که این آرژنین اختصاصی برای این گیرنده ۷ است به همین دلیل ایمیدازول اختصاصا روی این گیرنده اثر دارد.

نکته ای که وجود دارد این است که اگر در ترکیبات H حذف کنیم ترکیب بی اثر یا خیلی کم اثر می شود.

نکته های بعدی به متوکسی و ید (یا هالوژن) مربوط است. هالوژن ها هم به ترتیب سایز (ید بهتر از برم بهتر از کلر بهتر از فلوئور) می توانند اتصال بهتری برقرار کنند. حذف متیل از متوکسی نیز باز باعث کاهش اثر می شود.





مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI ها)

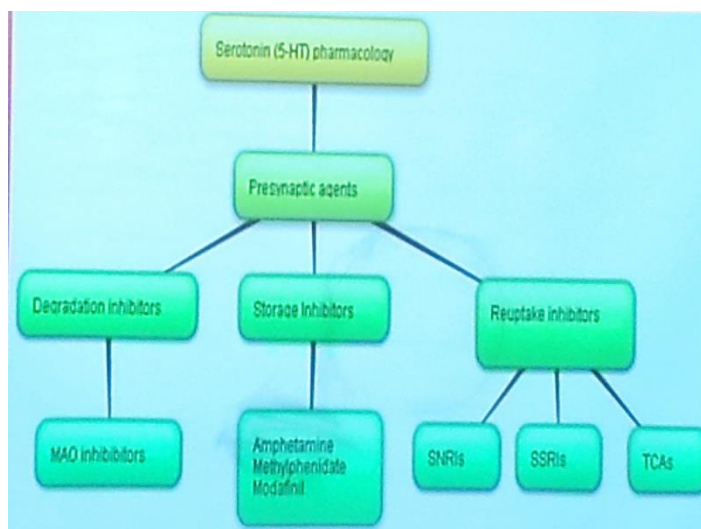
از نظر اثربخشی ۵ هیدروکسی تیرپتامین، ترکیبات پره سیناپتیک از طرق زیر میتوانند اثر سروتونریک را افزایش دهد:

۱- degradation inhibitors: مانند مهارکننده های MAO

۲- storage inhibitors: مانند آمفتامین، متیل فنیدات و مودافینیل

۳- reuptake inhibitors: مانند SNRIs, SSRIs و TCAs

در حقیقت سیستم سروتونریکی در قسمت پرسیناپتیکی تحت تاثیر عوامل مختلف می تواند اثرات anti-depressant داشته باشد که ما اینجا بعضی از آن ها را بعنوان مهارکننده های مبنای درمان قرار دادیم. سایر موارد در کلاس های دیگر گفته خواهد شد.



قرار است روی دسته های (SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) و یا آنهایی که نوراپی نفرین هم با آنها کوپل است بررسی داشته باشیم. البته یک همزیستی بین گیرنده های سروتونریکی و نوراپی نفرینی وجود دارد که تقریباً عمده داروهایی که اثر مهارکننده سروتونینی دارند کمابیش روی گیرنده های اپی نفرینی نیز اثر دارند و این اجتناب ناپذیر است.

نکته ای که وجود دارد این است که بحث desensitization نورو ن های پرسیناپتیک است. وقتی SSRI ها می دهند تقریباً بعد از یک هفته اثر شروع می شود. زیرا یک هفته زمان لازم است تا گیرنده های پرسیناپتیکی desensitize یا down regulate شوند. در اثر زیاد شدن این اتصال پیش سیناپسی حساسیت گیرنده ها کم می شود و باعث می شود که سروتونین هم کمتر ترشح شود و تعداد گیرنده های پست سیناپتیکی کم می شود (اصطلاحاً firing کم می شود) و این یم فرایند زمان بر است. حالت تعادل بعد از مصرف ۵ روز تا یک هفته اتفاق می افتد.

پس ما روی SSRI ها، SNRI ها، یا احياناً SARIN داروها را ارزیابی می کنیم که مهمترین همان SSRI است.

در جدول زیر، تعدادی از داروهای ضد افسردگی به همراه اثرات مهار بازجذب بعضی میانجی های عصبی را مشاهده می نمایید. دارویی مثل ونالفاکسین می تواند هم بر سیستم سروتونریک و هم بر نوراپی نفرین و دوپامینریک موثر باشد. البته بعضی از داده های جدول شاید با واقعیت کمی فاصله داشته باشند. مثلاً تاثیر داروهای میرتازاپین و نازاپین را در سیستم دوپامینریک صفر قید کرده؛ این درحالیست که این دو دارو می توانند مقداری بر دوپامین و همچنین نوراپی نفرین تاثیر داشته باشند. داروهای جدول فوق به طور کلی SNRI و یا SNDRI و یا حتی (triple reuptake inhibitor) TRI؛ سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین) می نامند.

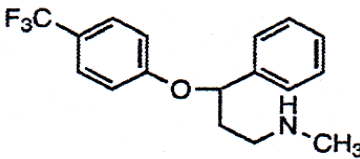
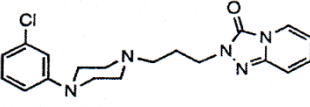
(جدول زیر صرفاً برای آشنایی آورده شده است. به داروهایی که اختصاصیتشان روی سروتونین بیشتر است مانند سیتالوپرام توجه کنید!)

3rd GENERATION ANTIDEPRESSANTS ; HETEROCYCLIC ; SNRI ;

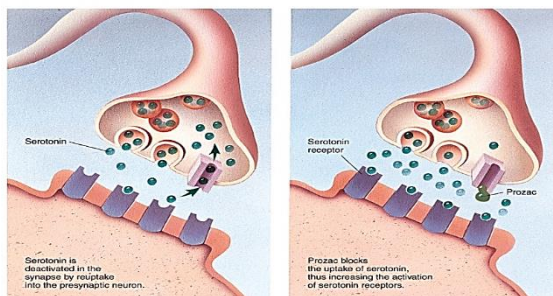
Drug	Sedation	Anti-muscarinic	Serotonin	Norepinephrine	Dopamine
Amitriptyline	+++	+++	+++	++	0
Amoxapine	++	++	+	++	+
Bupropion	0	0	+, 0	+, 0	?
Citalopram	0	0	+++	0	0
Clomipramine	+++	++	+++	+++	0
Desipramine	+	+	0	+++	0
Doxepin (Sinequan)	+++	+++	++	+	0
Fluoxetine	+	+	+++	0, +	0, +
Fluvoxamine	0	0	+++	0	0
Imipramine (Tofranil)	++	++	+++	++	0
Maprotiline	++	++	0	+++	0
Mirtazapine ²	+++	0	0	0	0
Nefazodone	++	+++	+, 0	0	0
Nortriptyline	++	++	+++	++	0
Paroxetine	+	0	+++	0	0
Protriptyline	0	++	?	+++	?
Sertraline	+	0	+++	0	0
Trazodone (Mesyrel)	+++	0	++	0	0
Venlafaxine (Efexor)	0	0	+++	++	0, +

داروهای موثر بر روی serotonin reuptake transporter (SERT)

به دو دسته آریل اکسی پروپان آمین و فنیل پیرازین تقسیم می شوند. داروهای فلوکستین (Fluoxetine) و ترازودون (Trazodone) از دسته serotonin reuptake inhibitor هستند که در دو دسته دارویی متفاوت می باشند:

β-arylamino like class of SSRIs همان پارا فلوئورو متیل فنوکسی (Aryloxypropanamine) در کتاب فوی در دسته β-arylamine قرار داده است؛ چرا؟ اکسیژن این دسته داروها با هیدروژن متصل به نیتروژن پیوند هیدروژنی برقرار کرده و حلقه شش ضلعی میسازد. بدین ترتیب در نامگذاری، هیدروژن مربوطه را مثل کربن α و اکسیژن را مثل کربن β فرض کردند که میشود β-arylamine like	 Fluoxetine
Phenylpiperazine class of SARIs همان متا کلرو فنیل پیرازین	 Trazodone

► Blockade of Serotonin Reuptake by Fluoxetine

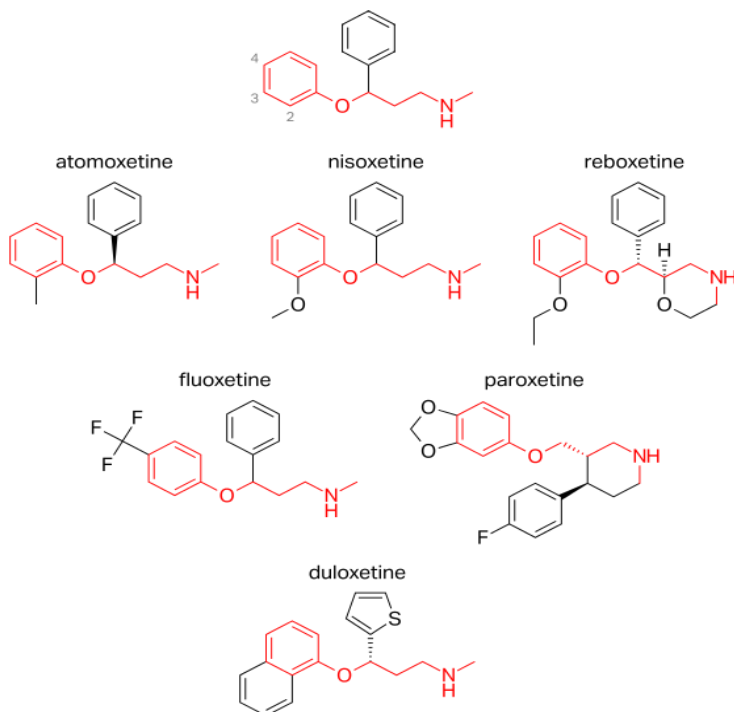


مکانیسم عمل:

اثر ترکیبات SSRI مثل فلوکستین، با مهار عملکرد SERT به صورت مهار بازجذب سروتونین است که باعث افزایش سروتونین در فضای سیناپسی می‌شود. در نتیجه، گیرنده‌های مربوطه سروتونین بیشتری در دسترس خواهد داشت که موجب بهبود تأثیرات ضد افسردگی و بهبود خلق و خو خواهد شد.

Aryloxypropanamines

در این شکل ساختارهای آریل‌اکسی پروپان‌آمین‌ها را مشاهده می‌فرمایید که این بخش با رنگ قرمز مشخص شده‌است. شامل: آتوموکستین، نیزوکستین، ربوکستین، فلوکستین، پاروکستین، دولوکستین. مشخص است مشتقات فنوکسی‌فیل پروپان‌آمین دارای یک بخش آریل‌اکسی پروپیل‌آمین هستند. این‌ها می‌توانند عمل monoamine reuptake inhibitory (MRI) نیز انجام دهند و همچنین روی ترانسپورترهای نوراپی‌نفرین (NET) نیز موثرند. (هم می‌توانند روی SERT و هم NET موثر باشند)



ترکیبات آریل‌اکسی پروپان‌آمین‌ها دو بخش R₁ و R₂ دارند.

✓ بخش R₁ همان حلقه فنیل سیاه رنگ است که Aryl extra pocket نیز گفته می‌شود (فنیل خارج از آریل اکسی پروپان آمین) که در بهبودی اثر دارو با افزایش لیپوفیلیسیته نقش دارد (استخلاف حلقه بنزن و تیوفن).

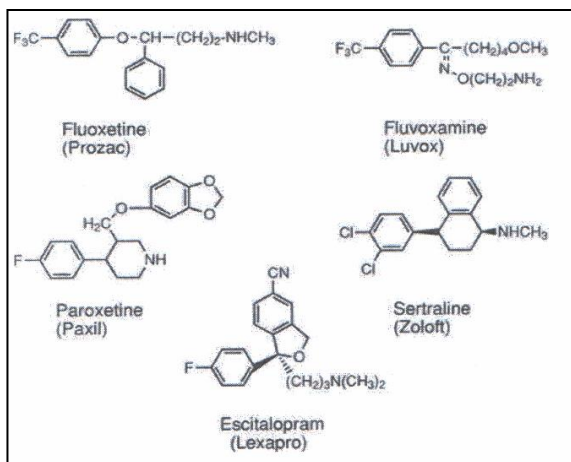
✓ بخش R₂ همان فنوکسی است که به aroxy یا R-oxyl هم معروف است و این استخلاف تکلیف تأثیر دارو روی NET یا

SERT را روشن می‌کند. اگر موقعیت ۲ آریل‌اکسی (همان ۲' یا ارتو) استخلاف داشته باشد، به صورت اختصاصی‌تر موجب مهار NET می‌شود (هویت SNRI با اولویت نوراپی‌نفرینی) مانند آتوموکستین، نیزوکستین و ربوکستین.

✓ اگر در موقعیت ۴ آن (همان ۴' یا پارا) استخلاف داشته باشد به صورت اختصاصی‌تر موجب مهار SERT می‌شود (هویت SSRI). بدین ترتیب مثلاً پاروکستین و فلوکستین اثر SSRI دارند.

✓ ترکیب دولوکستین که استخلاف ۲' و ۳' اشغال شده اثر ۵۰ - ۵۰ دوگانه دارد. (du از dual آمده ☺)

ساختارهای SSRI:

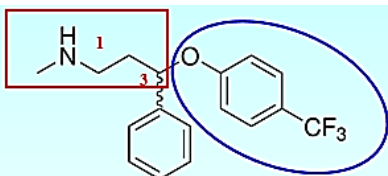


چند ساختار از ترکیبات SSRI در اینجا آورده شده است. سرشته این ترکیبات فلوکستین است که بسیار پر مصرف است و سایر ترکیبات: فلووکسامین، پاروکستین، سرتالین، اسیتالوپرام (همان سیتالوپرام است با تاکید بر استریوشیمی)

همانطور که در صفحات قبل دیدید، این ترکیبات به β -aminoaryl like هم معروف بودند که با دلیل ذکر شد. این نامگذاری همیشه درست نیست. چون مثلاً اسیتالوپرام و سرتالین توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی مربوطه را ندارند و این β همراه کننده است.

فلوکستین:

تاییدیه FDA دارد (با مکانیسم SSRI) و نسخه‌ها با این دارو زیاد نوشته میشود. drug of choice در ضد افسردگی‌ها و.... سرتالین و اسیتالوپرام هم مطرح هستند.



3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy] N-methyl-propan-1-amine

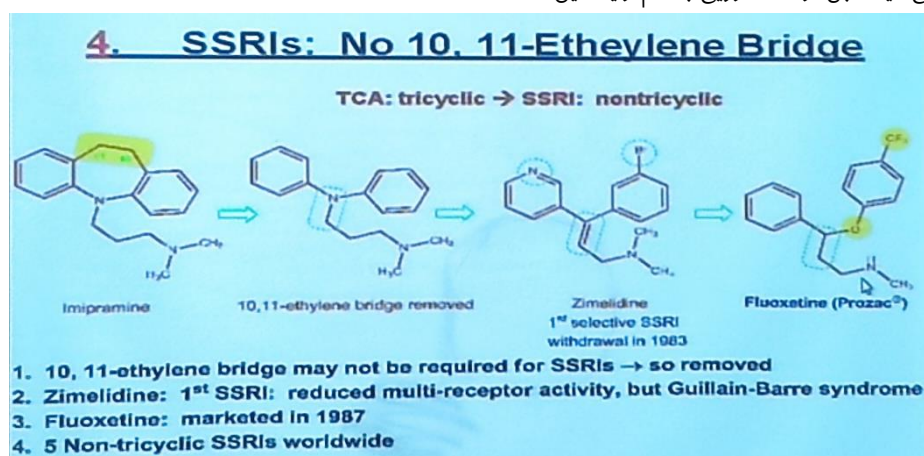
اسلاید:

Fluoxetine (Prozac) is an antidepressant of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) class.

It was presented to the U.S. Food and Drug Administration in February 1977. Fluoxetine is approved for the treatment of major depression.

Despite the availability of newer agents, fluoxetine remains extremely popular. In 2010, over 24.4 million prescriptions making it the third most prescribed antidepressant after sertraline and citalopram.

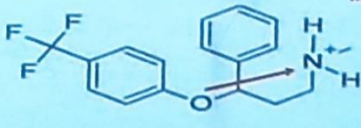
نسلس را از ایمی پرامین در آورده اند. گفته شده اگر پل اتیلنی آن برداشته شود و به صورت زنجیر استوار شود و بعد N-methylene بشود CH₂-CH₂ ترکیب فلوکستین بوجود می آید. قبل از آن دارویی به نام زایملدین آمده است که withdraw شده است.



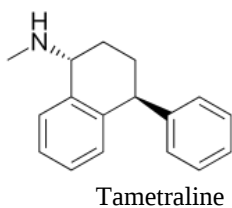
In fluoxetine (Prozac), protonated in vivo, the protonated amino group can H-bond to the ether oxygen electrons, which can generate the β -arylamino-like group, with the other aryl serving as the characteristic "extra" aryl. The *S*-isomer is much more selective for SERT than for NET. The major metabolite is the *N*-demethyl compound, which is as potent as the parent and more selective (SERT versus NET).

Therapy for 2 or more weeks is required for the antidepressant effect. Somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptor desensitization with chronic exposure to high levels of 5-HT is the accepted explanation for the delayed effect for this and other serotonin reuptake inhibitors.

Metabolite is demethylation



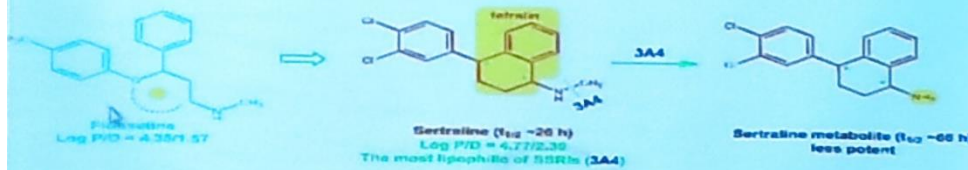
To illustrate a difference between selectivity for a SERT and a NET, if the *para* substituent is moved to the *ortho* position (and is less hydrophobic, typically), a NET is obtained. This and other SERTs have anxiolytic activity. One of several possible mechanisms would be agonism of 5-HT_{1A} receptors, diminishing synaptic 5-HT. Presumably, synaptic levels of 5-HT might be high in an anxious state.



سرترالین

یک مشتق فنیل آمینوترالین است و علت موثر بودن آن فاصله نیتروژن تا آریل است که مشابه حالتی است که آریل در موقعیت بتای نیتروژن باشد (جزوه ۹۵) و با کلرها تاثیرش بخاطر لیوفیلیسیته افزایش یافته است. (ترکیب تامترالین (tametraline) هم بخاطر بسپارید که شبیه سرترالین است). در فنیل آمینو ترترالین ها، ما مقدار کمی اثر مهار NET و مهار (dopamine transporter) DAT هم داریم. تامترالین یک مشتق بدون کلر است. نکته اینجاست سرترالین بخاطر کلرها، اثر سروتونینی اش حدود ۶۰ برابر اختصاصی تر از نوراپی نفرینی و دوپامینی است (در reuptaking inhibitory) که علت هویت SSRI بودنش است. اگر فلوکستین را وارد حلقه کرده سرترالین متابولیتش Nدمتیل شده است.

4.4. SSRIs: Sertraline* (Zoloft®)



Log P/D = 4.35/1.57

Sertraline (t_{1/2} ~26 h)
Log P/D = 4.77/2.39
The most lipophilic of SSRIs (3A4)

Sertraline metabolite (t_{1/2} ~66 h)
less potent

- **S,S-phenylaminotetralin**
 - Side chain is constrained into amino-cyclohexane ring
 - Two chiral centers & only (+) *S,S*-enantiomer is marketed
- **3rd selective (1390), 2nd potent (0.3 nM)**
- **Extensive 1st-pass metabolism (F = 22-36%)**
 - (-) 3A4, but less DDI than fluoxetine & paroxetine
 - Its dimethyl metabolite (less potent, t_{1/2} = 66 h)
 - More GI SEs (5-HT₃®)

پاروکستین:

ساختار آریل اکسی پروپان آمینی دارد. باتوجه به موقعیت پارا می تواند SSRI اختصاصی تری باشد.

4.2. SSRIs: Paroxetine (Paxil®)

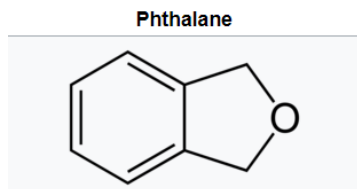
- Constrained analog of fluoxetine
 - Linear phenylpropylamine group has been folded into a piperidine ring
- Contains 2 chiral centers, 4 stereoisomers
 - (3S, 4R)-enantiomer is marketed as paroxetine
- 5th selective (400) & 1st potent (0.1 nM) → most sexual dysfunction SEs among all SSRIs
- Substrate & most potent Inhibitor of CYP2D6
 - Slowly & well absorbed from GIT
 - F = 50%

Paroxetine
In the structure of paroxetine (Paxil), an amino group, protonated in vivo could H-bond with the -CH₂-O- unshared electrons. A β-arylamine-like structure with an extra aryl group results. The compound is a very highly selective SERT. As expected, it is an effective antidepressant and anxiolytic.

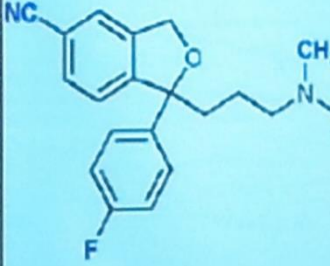
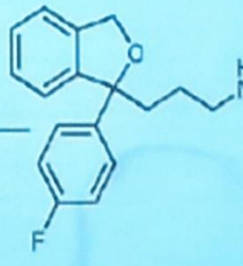
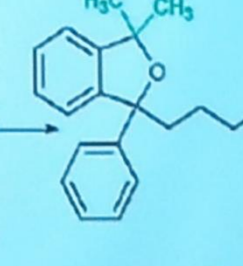
در اینجا سعی شده است از روی ساختار Paroxetine، اتصال پیوند هیدروژنی که برای نزدیک شدن فضایی گروه فنوکسی به آمین قلیایی و ایجاد حالت β-arylamine-like لازم است، نشان داده شود.
در این ساختار بجز وضعیت فنوکسی پروپان آمینی، وضعیت β-arylamine-like ای هم مدنظر و حائز اهمیت است.
حذف فلوتور باعث کاهش ۵۰ درصدی اثر میشود.

سیتالوپرام و استالوپرام

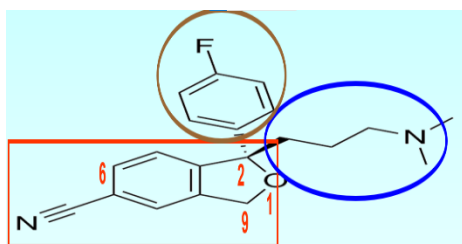
ساختار فتالان (phthalane) دارند. فتالان از جوش خوردن ضلعی بنزن و THF.



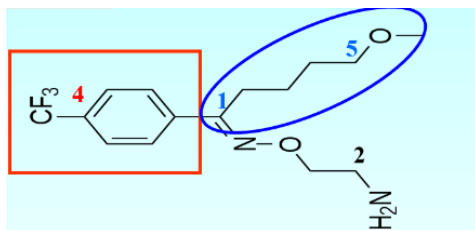
ساخته میشود که concept بتا - آریل آمینی و همچنین وضعیت فنیل اکسی پروپان آمینی را ایجاد کند. سنتز ترکیبات فتالانی به صورت تصادفی از تالوپرام (ترکیب راست در شکل زیر) شروع شد که دی متیل را روی THF داشت و دارای اثر NRI بود. این ترکیب زمینه‌ای را برای طراحی ترکیب اختصاصی سیتالوپرام فراهم کردند. گروه‌های سیانو (نیتریل یا CN) (۶-سیانو) و همچنین پارا فلوتورو هم تمایل ترکیب را به نشستن روی SERT نسبت به تالوپرام و تالزوپرام بیشتر می‌کنند.

SSRI	SNRI	NRI	
 citalopram (12)	 28	 talopram (27)	
K_i (SERT, nM)	33	389	3447
K_i (NET, nM)	13771	407	25

سیتالوپرام بر روی جایگاه ارتوستریک گیرنده SERT و همچنین روی جایگاه آلوستریک آن اثر دارد.
سیتالوپرام یک F دارد، یک CH₃ دارد و یک گروه نیتریل دارد. وقتی گروه نیتریل را برمی‌داریم ترکیب به SNRI تبدیل میشود یعنی اثر SSRI کم میشود و میرود به سمت نورایی نفرین. اگر بنزونیتروفران را تبدیل کنیم به دای متیل، فقط اثر نورایی نفرینی خواهد داشت.



S(+)-2-(3-dimethylaminopropyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,9-dihydroisobenzofuran-6-carbonitrile.



5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl) phenyl] - 1-[2-aminoethyl ox-imine (oxime)] pentan

اس سیتالوپرام (escitalopram) انانتیومر فعال (چپ گرد) citalopram است که یک ترکیب ضد افسردگی از خانواده SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) است. متابولیت این دو ترکیب می‌تواند حالت‌های د متیل و دو متیل داشته باشد. در مطالعات in vitro با استفاده از میکروزوم‌های کبد انسان مشاهده شده که ایزوآنزیم‌های کبدی در N-دمتیلیشن اس سیتالوپرام دخیل‌اند. متابولیت‌های desmethyl-escitalopram و didesmethyl-escitalopram حاصل از این متابولیسم فعالیت کمتری دارند.

فلوکسامین:

ساختار شیمیایی و نام یک ترکیب دیگر از خانواده SSRI مشاهده می‌شود که fluvoxamine نام دارد. نام شیمیایی آن نیز در تصویر آورده شده‌است. فلوکسامین را به فلوکستین منتسب کرده‌اند. گفته شده در فلوکستین حلقه باز شده است و به صورت یک زنجیر قرار گرفته است. CN هم مطابق یک دابل باندی هست که در آمیتریپتیلین داریم. به علت گروه آلکوکسیم حساس به نور است. در اثر تابش UV ایزومرهای حالت E و Z می‌توانند جا به جا شوند.

SARs (Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors)

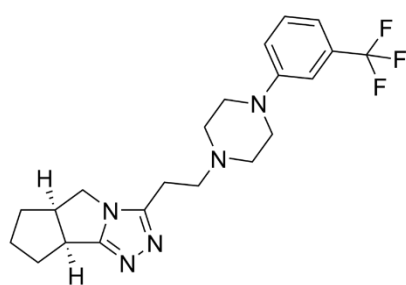
List of SARs

Etoferidone (Axiomin, Etonin)
Loriprazole (Normarex)
Mepiprazole (Psigodal)
Trazodone (Desyrel)

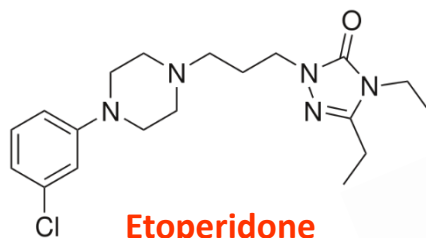
همانطور که گفتیم در کنار ساختار فنوکسی پروپان آمینی، ساختار phenyl piperazine را داریم. مانند داروهای ترازودون، مپیپرازول، لورپیرازول و اتوپریدون که تحت عنوان SARs (serotonin antagonist and reuptake inhibitors) عمل می‌کنند. مکانیسم عمده این ترکیبات، مهار رسپتور 5-HT_{2A} است. اما اثر مهار SERT نیز دارند. (تفاوتشان با آنتاگونیست‌های 5-HT_{2A} که در دروس قبلی گفته شد همین است.) این ترکیبات کم و بیش با آنتاگونیزه کردن رسپتورهای سروتونین مانند 5-HT_{2A} و مهار reuptake سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین، اثر ضدافسردگی، ضداضطراب و hypnotic (القا کردن، طولانی کردن و طولانی تر کردن وضعیت خواب) از خود نشان می‌دهند. (اثر بر سیستم دوپامین و نوراپی نفرین با بهبود اثرات، به درمان کمک می‌کند. برای مثال اثر بر دوپامین باعث بهبود motion (حرکت) در افسردگی می‌شود.)

نکته: SARI ها به عنوان آنتاگونیست گیرنده ۱α-آدرنرژیک هم در بدن فعالیت دارند.

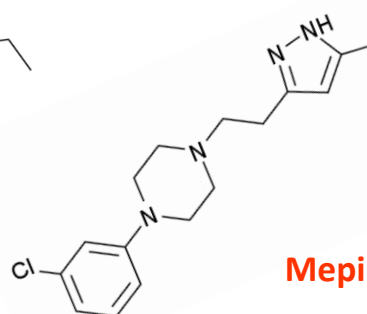
SARI های کلاس فنیل پیرازین که در زیر مشاهده می‌کنید همه از مشتقات متا تری فلورومتیل (در Loriprazole) یا متا-کلو (در بقیه) هستند. این ترکیبات صرف نظر از حلقه‌های انتهایی تری آزلو، پیرازولو و... قسمت ثابت و فارماکوفور، بخش فنیل پیرازین یا متاکلوفنیل پیرازین است که سبب اثرات آنتاگونیستی بر روی سروتونین و همچنین مهار reuptake آن می‌شود.



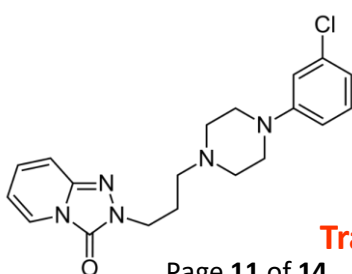
Loriprazole



Etoferidone



Mepiprazole



Trazodone

داروهای SNDRI و SNRI

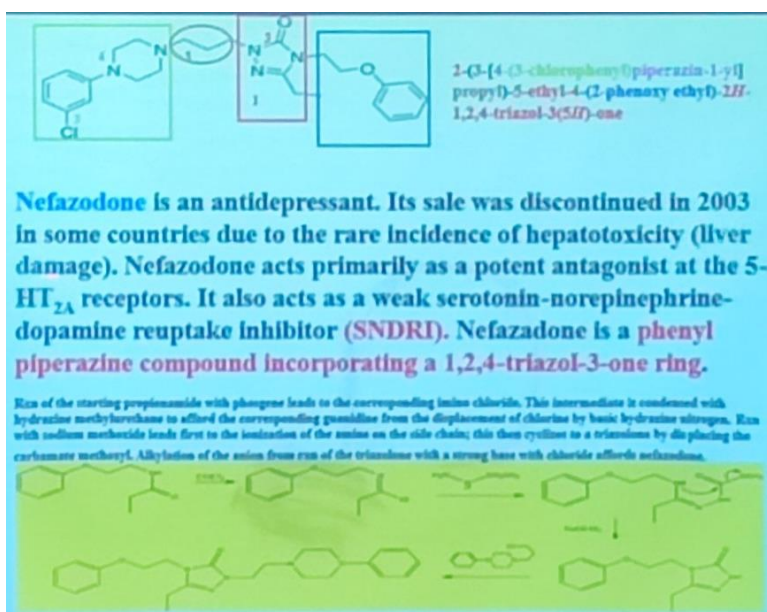
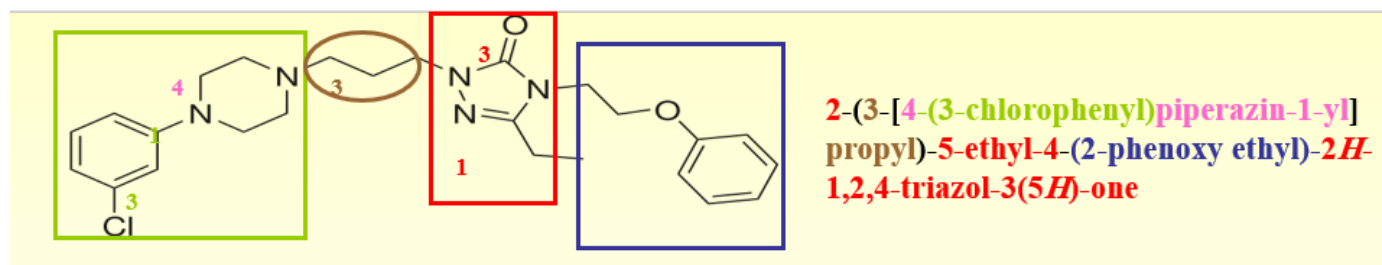
شامل ۳ دسته می باشند:

۱- نفازودون از دسته فنیل پیرازین ۲- ونلافاکسین از دسته bicyclic antidepressants ۳- میرتازاپین از دسته Piperazin-PiridinoBenzazepin

فنیل پیرازین

نفازودون

نفازودون بعنوان یک داروی ضد افسردگی در سال ۲۰۰۳ وارد بازار شد ولی به دلیل سمیت کبدی از بازار حذف گردید. این دارو ساختار "متاکلو فنیل پیرازینی" دارد. این ترکیب قبل از اینکه بعنوان یک SNDRI ضعیف شناخته شود، در ابتدای امر گمان می بردند که صرفاً آنتاگونیست گیرنده 5-HT_{2A} باشد.



bicyclic antidepressants

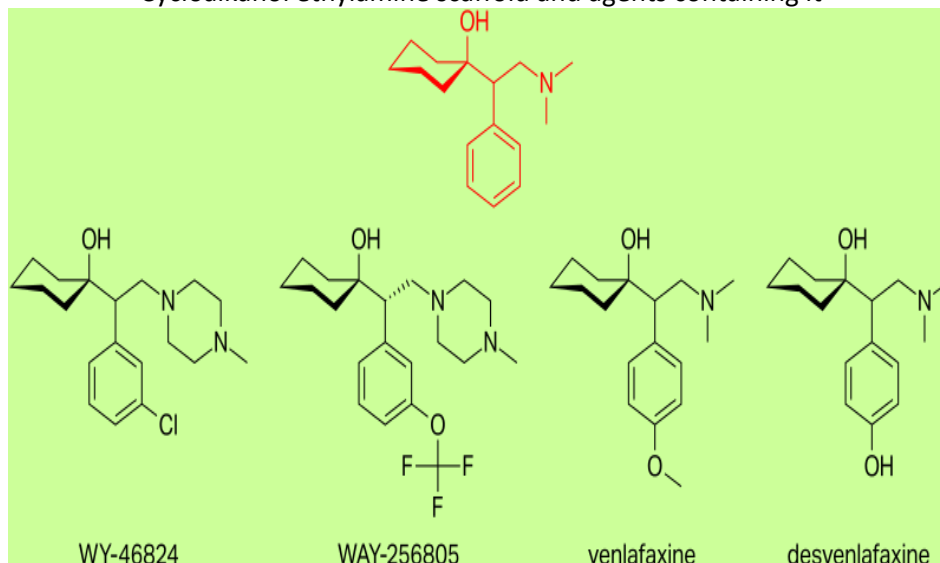
ونلافاکسین

✓ مهم ترین داروی این دسته نیز ونلافاکسین (Venlafaxine) است، یک ساختار جنرال Cycloalkanol ethylamine است که به عنوان ترکیبات Bicyclic (دو حلقه ای) هم شناخته می شود؛ این ترکیب و ساختار جنرال را در چند دارو از قبیل: ونلافاکسین، دسونلافاکسین (Desvenlafaxine)، WAY-46824 و WAY-256805 دیده می شود. این ترکیبات گروه هیدروکسی و یک extra phenyl یا حلقه ی آروماتیک هم دارند که ساختار فنیل اتیل آمینی را مجموعاً در این ترکیبات می ببینید.

✓ علاوه بر ساختمان مشترک این ترکیبات، استخلاف های روی حلقه فنیل نیز حائز اهمیت هستند. مشاهده شد که با قرارگیری گروه الکترون کشنده نظیر تری فلوئوری متوکسی در موقعیت متای فنیل باعث افزایش اثربخشی روی NET در مقایسه با SERT میشود. مثل ترکیب WAY-256805. کلرو وتری کلرو متوکسی هم می توانند در موقعیت متا قرار بگیرند.

- ✓ این درحالی بود که وقتی استخلاف در وضعیت پارا قرار می گیرد اثرات سروتونینی بر نوراپی نفرینی غالب می شود. مانند متوکسی در ونلافاکسین و هیدروکسی در دسونلافاکسین
- ✓ در دو ترکیب تحقیقاتی که ساختار آنها قابل مشاهده است، حلقه پپیرازینی باعث ایجاد اثرات نوراپی نفرینی و مهار بازجذب دوپامین می گردد. نکته ی جالب دیگر در مورد این ترکیبات، تشکیل حلقه ی ۶ ضلعی بواسطه ی برقراری پیوند هیدروژنی درون مولکولی بین ازت قلبایی و گروه هیدروکسیل می باشد. ازت قلبایی در اتصال به گیرنده نقش دارد.

Cycloalkanol ethylamine scaffold and agents containing it



ونلافاکسین در سال ۲۰۰۷، ششمین داروی Antidepressant مصرف شده در آمریکا بود و مصرف نسخه ای آن در حال حاضر بالای بیست میلیون عدد است. همانطور که پیش تر ذکر شد باتوجه به استخلاف پارای فنیل، این دارو از اختصاصیت بیشتری از سروتونین نسبت به نوراپی نفرین برخوردار است. این اثرات ترکیبات آنتی دپرسانت این چنینی به عنوان یک SNRI و همچنین می تواند به عنوان یک SNDRI مطرح شود ولی مزیت سروتونرژیکی آن بسیار بیشتر از نوراپی نفرینی است و به همین دلیل یک ترکیب اختصاصی تر خواهد بود.

Cycloalkanol ethylamine scaffold

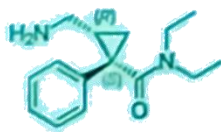
Venlafaxine and desvenlafaxine contain a cycloalkanol ethylamine scaffold.

Increasing the electron-withdrawing nature of the aromatic ring provides more potent inhibitory effect of norepinephrine uptake and improves the selectivity for norepinephrine over the serotonin transporter.

Effects of chloro, methoxy and trifluoromethyl substituents in the aromatic ring of cycloalkanol ethylamine scaffold were tested. The results showed that the strongest electron-withdrawing *m*-trifluoromethyl analogue exhibited the most potent inhibitory effect of norepinephrine and the most selectivity over serotonin uptake.

WY-46824, a piperazine-containing derivative, has shown norepinephrine and dopamine reuptake inhibition.

Further synthesis and testing identified WAY-256805, a potent norepinephrine reuptake inhibitor that exhibited excellent selectivity and was efficacious in animal models of depression, pain, and thermoregulatory dysfunction.¹



2-(Aminomethyl)-N,N-diethyl-1-phenylcyclopropane-1-carboxamide

Milnacipran is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) used in the clinical treatment of fibromyalgia. It is not approved for the clinical treatment of major depressive disorder in the U.S.

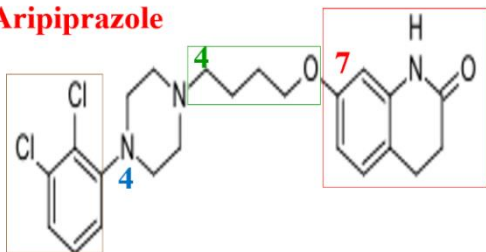
Milnacipran

ترکیب دیگر میلناسیپران است. سیکلوپروپیل متیل آمین دارد و کربونیل قرار گرفته است. گروه O اثر را کم کرده است. برای فیبرومیالژی (دردهای عضلانی و عصبی ای که بعضی از دیابتیک ها دچار میشوند) است.

آریپیرازول

- ✓ هرچند اثرات درمانی آن کمی متفاوت از ترکیب قبلی است ولی ساختار شیمیایی آن شبیه نفازودون (Nefazodone) و ترازودون (Trazodone) است و از دسته ترکیبات فینیل پیرازین می باشد.
- ✓ این ترکیب می تواند که آگونیست 5-HT_{1A} باشد و همچنین می تواند اثرات آنتاگونیستی روی گیرنده ی D₂ داشته باشد.
- ✓ در ابتدا به منظور درمان اسکیزوفرنی و به عنوان یک ترکیب آنتی سایکوز مطرح شد ولی امروزه در کنار نسخه ها به عنوان ترکیب کمکی هم در برخی افسردگی ها (Depression) استفاده می شود.
- ✓ در رابطه با ساختار این ترکیب که یک مشتق (2,3-Dichlorophenyl)piperazine-butoxy-dihydroquinolin-2-one است، می بینیم که باز در اینجا متاکلروفنیل پیرازین، پایه ی کار است و لینکر Butoxy در کنار یک حلقه ی هتروسیکل دی هیدروکینولینون (Dihydroquinolinone) به آن متصل است.

Aripiprazole



7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one

- ✓ بنابراین تا اینجا می توان پیش بینی نمود که ساختارهای متاکلرو فینیل پیرازینی در سیستم سروتونرژیک موثر هستند. این اثر می تواند به صورت مهار بازجذب سروتونین و یا آگونیست گیرنده آن باشد همراه داروهای نفازودون، ترازودون و اتوپریدون (Etoperidone) با ساختار این دارو نیز آشنا باشید.

Aripiprazole is a phenylpiperazine and is chemically related to nefazodone, etoperidone, and trazodone. It appears to show predominantly antagonist activity on postsynaptic D₂ receptors and partial agonist activity on presynaptic D₂ receptors. Aripiprazole is also a partial agonist of the D₃ receptor. In healthy human volunteers, D₂ and D₃ receptor occupancy levels are high. Most atypical antipsychotics bind preferentially to extra striatal receptors, but aripiprazole appears to be less preferential in this regard, as binding rates are high throughout the brain.

Aripiprazole is also a partial agonist of the serotonin 5-HT_{1A} receptor (intrinsic activity = 68%).

It is a very weak partial agonist of the 5-HT_{2A} receptor

Aripiprazole, is an atypical antipsychotic. It is primarily used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Other uses include as an add-on treatment in major depressive disorder, tic disorders and irritability associated with autism. It is taken by mouth or injection into a muscle.

شیمی دارویی ۳

جلسه بیست و هفتم و بیست و هشتم	ترکیبات روانگردان
استاد: دکتر پیرعلی	تاریخ ارائه: ۱۴۰۲/۰۸/۳۰ و ۱۴۰۲/۰۹/۰۴
اعضا: سنا صالح نیا	

* باکس ها مطالب جزوه های ۹۷ اند که اشاره نشد ولی بهتر است مطالعه شوند!

روان گردان ها:

داروهای psychoactive (محرک مغزی) به دلیل ساختار شیمیایی که دارند، اثراتی روی رفتارها به خصوص رفتارهای مغزی، میزان دقت و تمرکز و سطح هوشیاری می گذارند و ممکن است مشکلاتی در فرد مصرف کننده ایجاد کنند. به همین دلیل سعی می کنیم مصرف این داروها را، که از فضای دارویی خارج شده و به طور معضل درآمده اند، محدودتر کنیم.

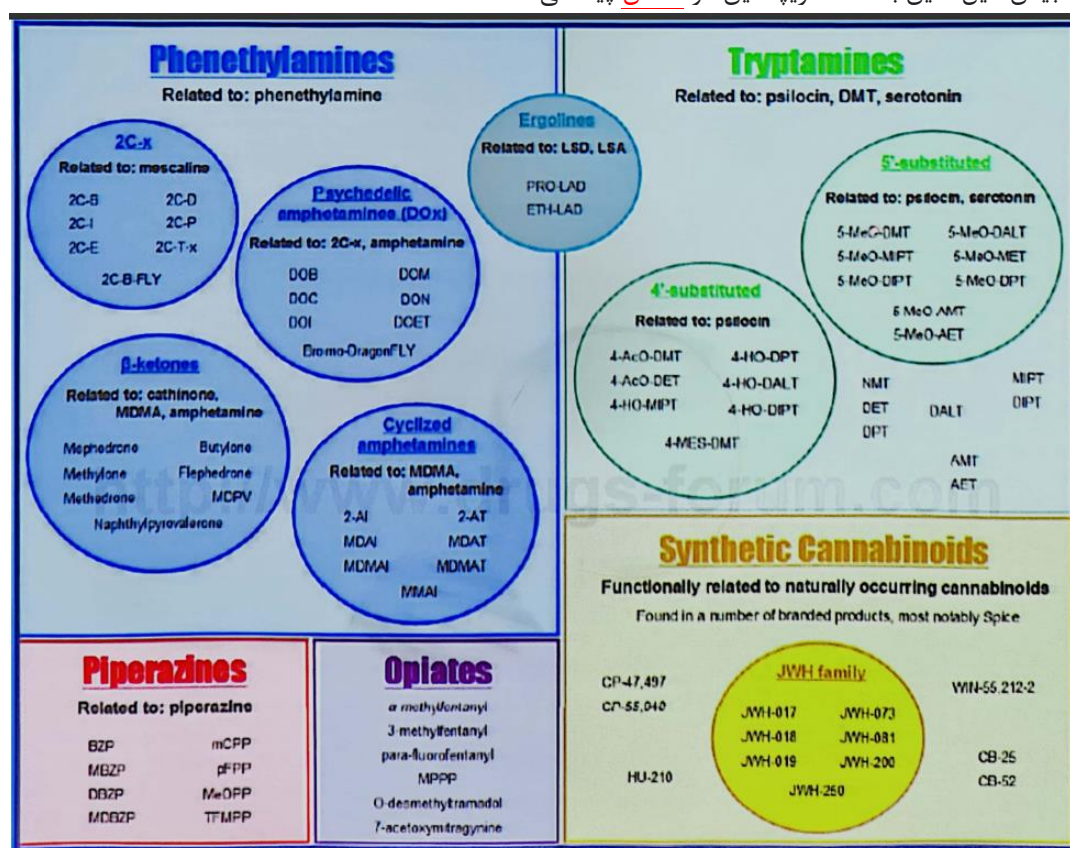
- در شکل زیر انواع محرک های مغزی به همراه اثراشان نشان داده شده اند. دسته هایی که با قرمز نشان داده شدند مربوط به درس ما هستند و راجب آن ها بحث خواهیم کرد.

Commonly Used Psychoactive Substances	
SUBSTANCE	EFFECTS
Alcohol (liquor, beer, wine)	euphoria, stimulation, relaxation, lower inhibitions, drowsiness
Cannabinoids (marijuana, hashish)	euphoria, relaxations, slowed reaction time, distorted perception
Opioids (heroin, opium, many pain meds)	euphoria, (خواب آلودگی), drowsiness, sedation
Stimulants (cocaine, methamphetamine)	exhilaration, energy (شادمانی)
Club Drugs (MDMA/Ecstasy, GHB)	hallucinations, tactile sensitivity, lowered inhibition
Dissociative Drugs (Ketamine, PCP, DXM)	feel separated from body, (هذیان), delirium, impaired motor function
Hallucinogens (LSD, Mescaline)	hallucinations, altered perception

این دسته ها شامل:

- **کانابینوئیدها (Cannabinoids)** و مشتقاتی که به صورت سنتتیک از آن ها به دست آمده اند و بعضی داروها هم از آن ها به دست آمده اند مانند یک سری از داروهای ضد درد در فیبرومیالژیا. البته هنوز در ایران وارد نشده است.
- **محرک ها (Stimulants)**؛ دسته ی مت آمفتامین (methamphetamine). سبب افزایش حرکت و انرژی می شوند.
- **داروهای مورد مصرف در کلوب های شبانه (club drugs)**؛ مهم ترین آن ها اکستازی (Ecstasy/MDMA) است، داروی GHB یا gamma hydroxybutyric acid (گاما هیدروکسی بوتیریک اسید) نیز در این گروه قرار می گیرد.
- **ترکیبات رهاکننده (Dissociative drugs)**؛ مثل PCP ها (فنسیکلیدین Phencyclidine یا فنیل سیکلو هگزیل پیپریدین phenylcyclohexyl piperidine) که قبلا استفاده میشد، کتامین ها و DXM (Dextromethorphan) از نظر شیمیایی دسته بندی زیر را می بینیم. ۴-۵ دسته اصلی وجود دارد: (یاد بگیرید!)
- ۱- دسته فنیل متیل آمین ها هستند که ترکیبات زیادی هم از آنها به وجود می آید. یک سری روانگردانند. ✓ مانند DOx. این ترکیبات amphetamine like هستند و با مشتقات برم و کلر و ید و آلکیل و ... اند. اگر روی حلقه آروماتیک هالوژن بشیند اثر تحریک کننده مغزی را بالا می برد به همین دلیل انواع مشتقات هالوژن دار در این ترکیبات وارد شده اند.

- ✓ یک دسته دیگر ترکیباتی هستند که آمفتامین نیستند ولی مشتقات آلکیل یا هالوژن دارند. این ها 2C-B اند. ساختار فنیل اتیل آمینی با مشتق دی متوکسی و هالوژن اند.
- ✓ یک دسته از ترکیبات کاتین ها هستند. کات نوعی گیاه است (در فارسی قات گفته می شود). این ترکیبات شامل کاتینون ها و کاتین ها هستند. ترکیبات جدیدی سنتز شده مانند مفدرن، متیلون، متدرون، بوتیلون.
- ✓ دسته دیگر سایکلیک آمفتامین ها هستند. ازت آمفتامین داخل حلقه رفته است.
- ۲- تریپتامین ها هم محرک هایی هستند. از جمله دی متیل تریپتامین، سروتونین. این ترکیبات با افزودن **۵-متوکسی** و **۴-هیدروکسی** می توانند باعث افزایش اثر روانگردانی شوند.
- ۳- یک دسته از ترکیبات سنتتیک کانابینوئیدها هستند. ترکیبات JWH شامل گروه های نفتوئیل تریپتامین ها هستند.
- ۴- دسته دیگر پیرازین ها هستند که روی گیرنده 2A و 2C و 2B اثر میگذارند. مانند بنزیل پیرازین ها و متا کلروفنیل پیرازین ها
- ۵- اویپوئیدها
- ۶- ترکیبات ارگوتامینی مانند LSD بین تریپتامین ها و فنیل اتیل آمین ها قرار میگیرند. زیرا اتیل آمین ساختار آن داخل حلقه رفته و rigid شده است. به همین دلیل در یک وضعیتی پایین مولکول آنها تریپتامین است و بالای مولکول ساختار فنیل اتیل آمینی دارد. در نتیجه چسبیدن اتیل آمین به حلقه تریپتامین اثر **کاهش** پیدا می کند.



- عمدتاً به این ترکیبات محرک و روانگردان Designer Drugs میگویند.
- داروهای Psychoactive یا Designer ها به دو دسته زیر تقسیم می شوند:
 - ۱- **محرک ها (Stimulants)**: در اصطلاح خیابانی به آن ها نمک حمام یا bath salts گفته می شود. شامل ترکیباتی غیر از ترکیبات اکستازی (یا اکس) هستند؛ مثل پیرازین ها (piperazines) و MPDV (Methylenedioxypropylvalerone) متیلن دی اکسی پیرووالرن) و یا مفدرن ها (mephedrone).

۲- روان گردان‌ها (Psychedelics): از طریق اکستازی شروع شدند و عوارض حقوقی، مغزی، سلامتی و مشکلات اجتماعی در مصرف کننده به وجود می آورند. شامل ترکیباتی مثل مسکالین (mescaline)، 2C-B ها و DMT ها می باشند. تفاوت این دو دسته در این است که روانگردان ها رفتارهای بدتری را بروز می دهند و از نظر حقوقی جرم سنگین تری دارند.

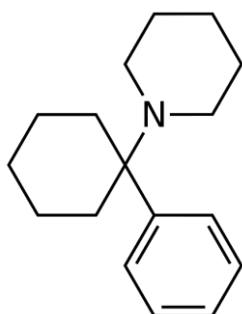
Examples of Major Stimulant Drugs

DRUG NAME	DESCRIPTION
Mephedrone	4-methyl-methcathinone; "Miaow" Similar to cocaine and MDMA (ecstasy)
Methylone	β -MDMA: 3,4-methylenedioxy-methcathinone; "Explosion" Similar to cocaine and MDMA (ecstasy)
MDPV	3,4-methylenedioxyprovalerone; MDPV; "NRG-1" (Brandt, 2010); "Ivory Wave" Stimulant with rapid onset; 2-4 hour duration of action
BZP	1-benzyl-piperazine Similar to amphetamine 1/10 potency of d-methamphetamine

Examples of Major Psychedelic Drugs

DRUG NAME	DESCRIPTION
2C-I	Phenethylamine, via PiHKAL; stimulant and hallucinogen Slow onset (1 hr); long duration of action (8-10 hr.)
2C-B	Phenethylamine, via PiHKAL; visuals Faster onset (1 hr.); shorter duration than 2C-I
5-MeO-DMT	Tryptamine; naturally occurring (toad, shamanic brews) Smoked: almost immediate, very intense, short effect (<30 min)
DMT	Tryptamine; naturally occurring Smoked: almost immediate, very intense, short effect (<20 min)

توصیه می شود دو اسلاید بالا خوانده شود!



- **Phencyclidine (PCP):** فنسیکلیدین به صورت قرص، کپسول و پودر سفید رنگ وجود دارد و روش مصرف آن ممکن است به صورت آنفیه یا بالا کشیدن از طریق بینی (sniff)، خوردن و یا دود کردن باشد. از سال ۱۹۵۰ مصرف می شود. در گذشته به عنوان داروی بیهوش کننده از طریق IV (intravenous) مصرف می شد، ولی هرگز به عنوان یک داروی واقعی به حساب نمی آمد. امروزه دریافتند که دارای اثرات منفی روی سیستم عصبی می باشد و سایکولوژیک است. این دارو یک داروی رها کننده (Dissociative) است، باعث کاهش تمرکز می شود و مشکلاتی به همراه خود ایجاد می کند.

نام شیمیایی این ترکیب 1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine و مشتقی از آریل سیکلوهگزیل آمین ها است. از نظر اثرات فارماکولوژیک، مثل سایر هالوسینوزن های آنتی گلوتاماترژیک (hallucinogens antiglutamatergic)، در ابتدا به صورت آنتاگونیست گیرنده های NMDA عمل می کرد و باعث مهار آن ها می شد، ولی نسبت به بقیه ی هالوسینوزن ها عوارض خطرناک تری دارد. میتواند D2 receptor partial agonist باشد و پروتئین ها و کریه های دوپامینی را مهار کند.

دیگر اسامی این دارو در زبان محاوره: *Angel Dust, Ashy Larry, illy, "Love Boat", "Sherm", "Water" or wet*

متابولیسم و تجزیه ی PCP در حرارت: (متابولیت نهایی آن را یاد بگیرید؛ جزئیات مهم نیست!)

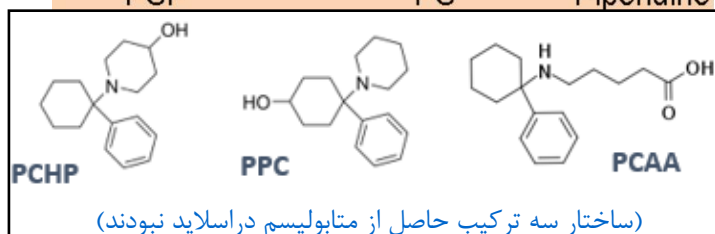
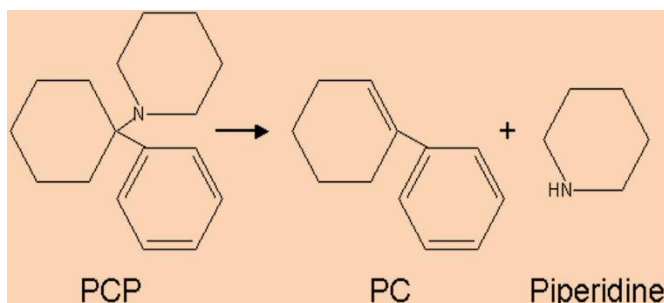
داروی فنسیکلیدین وقتی مصرف می شود، در اثر حرارت ممکن است به دو ترکیب پیریدین (piperidine) و فنیل سیکلوهگزین (PC) یا 1-phenyl-1-cyclohexene تجزیه شود.

همچنین از نظر متابولیسم می تواند به ترکیبات زیر تبدیل شود:

PCHP: 1-(1-Phenylcyclohexyl)-4-hydroxypiperidine

PPC: 4-Phenyl-4-(1-piperidinyl)-cyclohexanol

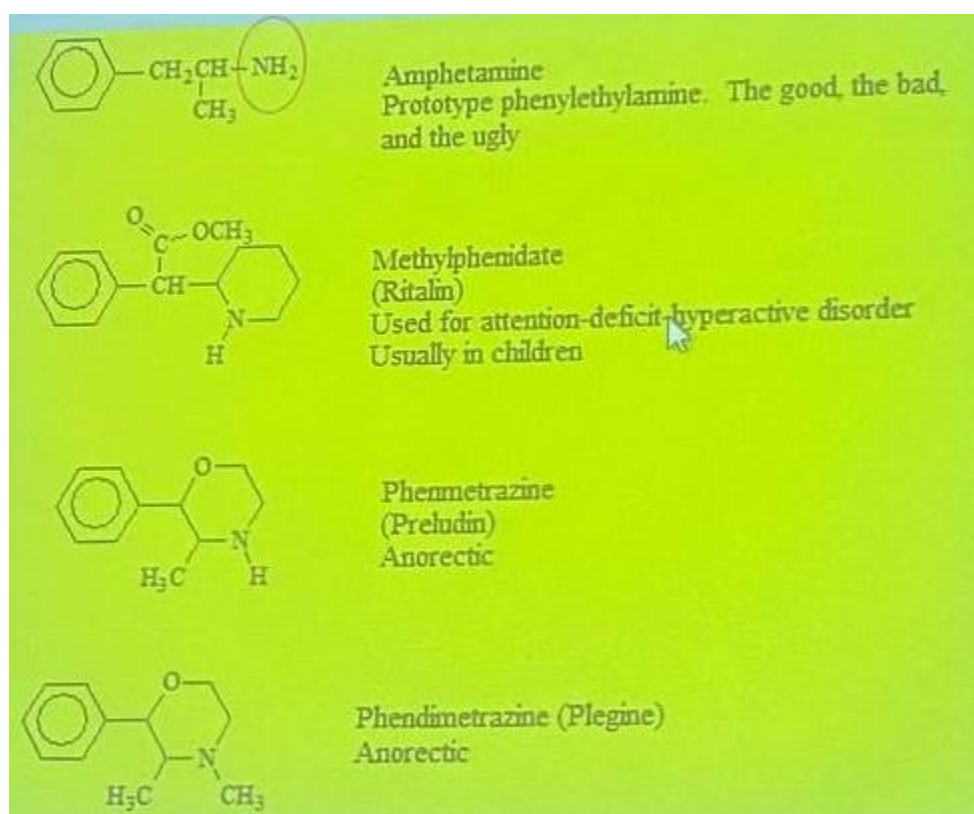
PCAA: [N-(1-phenylcyclohexyl)]-aminopentanoic acid





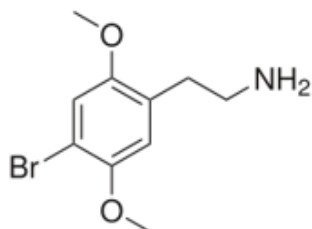
فناتیل امین‌ها (phenethylamines): در تعدادی از داروها و برخی از محرک‌ها دیده می‌شوند و لزوماً همه انواع آنها بد نیستند. استخلاف‌هایی که روی هریک از اجزاء این ساختار قرار می‌گیرند:

- می‌توانند پایه‌ی داروهای سایکوتروپیکی مثل برخی از هالوسینوژن‌ها از دسته‌ی DOM (dl-2,5-dimethoxy methylamphetamine) باشند.
- همین‌طور می‌توانند با مشتق‌سازی‌های متنوع برخی از محرک‌های سیستم اعصاب مرکزی مثل؛ آمفتامین (amphetamine)، داروهای کاهنده اشتها مثل فنترمین (phentermine)، برخی ترکیبات ضدصرع، ترکیبات منقبض کننده عروق مثل سودوافدرین (pseudoephedrine) و لوومتامفتامین (levomethamphetamine)، ترکیبات گشادکننده‌ی برونش، کاردیوتونیک یا گشاد کننده‌ی عروق، بلاک کننده‌ی کانال‌های کلسیمی و یا ضدافسردگی‌هایی مثل بوپروپیون (bupropion)، فنلزین (phenelzine) و ترانیلسیپرومین (tranylcypromine) و حتی ترکیبات neuroprotective و ضد پارکینسون را ایجاد کنند.



پس ساختار کلی فئاتیل امین‌ها (phenethylamines) نه تنها در ساختار داروهای موثر استفاده می‌شود، بلکه می‌تواند مورد سوءاستفاده در ساختار داروهای محرک و روانگردان هم قرار گیرد. این استخلاف‌ها می‌توانند فرم قانونی و غیرقانونی دارو را از هم متمایز کنند. دلیل تاکید بر ساختار و استخلاف‌ها این است که تنوع و گسترش این ترکیبات در اجتماع بسیار زیاد است. فنیل اتیل آمین اگر در یک وضعیتی که Rها مشتق شوند و مثلاً در گروه ۲و۵ دی متوکسی شوند و آلفا متیل شود به سمت ترکیبات مت آمفتامینی می‌رود.

اگر در بتا هیدروکسی قرار دهیم ترکیبات کاتین بدست می آیند. اگر همینجا را اکسید کنیم و تبدیل به کتون شود کاتینون بدست می آید که باعث کاهش اثر میشود. اگر در همین ترکیبات R2,5 را دستکاری کنیم و یک هالوژن در موقعیت ۴ یا ۳ بگذاریم 2C- B و DOX و ... بدست بیاید.



2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl) ethanamine

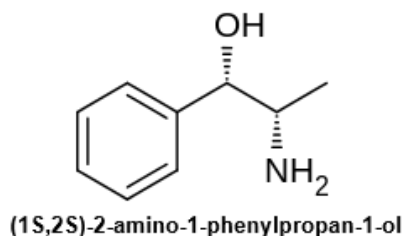
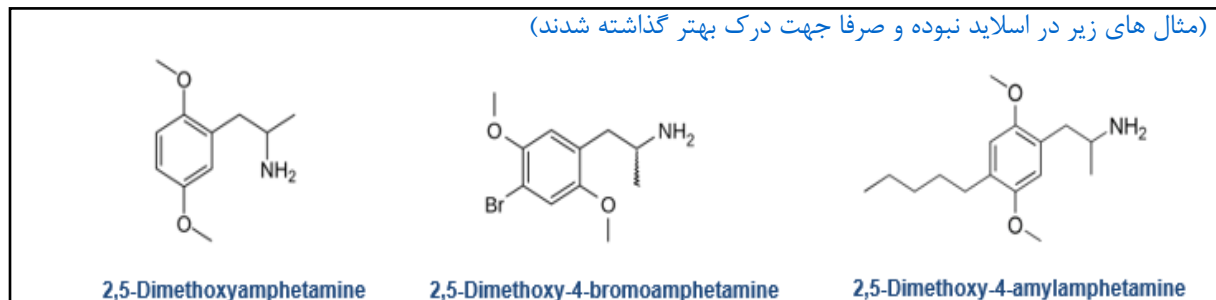
- یکی از ترکیبات این دسته که به عنوان روانگردان سنتز شده است 2Cx یا 2,5-dimethoxy است؛ مثل 2C-B و 2C-I، یعنی در مشتق 2,5-dimethoxy phenylethylamine در موقعیت ۴ برم یا ید قرار گرفته است. نامگذاری ترکیب 2C-B در شکل مشخص است. بخار این ترکیبات و مصرف آن ها به صورت خوراکی و کشیدنی موثر است.

نامگذاری 2C-I: 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine

- **DOX (dimethoxyamphetamine):** دیگر ترکیبات محرک و روانگردان این دسته هستند. با اضافه کردن یک متیل بر روی استخلاف اتیل ساختار فناتیل آمین ها و ایجاد آلفا متیل فناتیل آمین، مولکول به آمفتامین تبدیل می شود. در موقعیت ۲ و ۵، متوکسی و در موقعیت ۴، هالوژن یا آلکیل (متیل مانند متیلون) قرار می گیرد و بدین ترتیب مشتقات آمفتامینی یعنی 2,5-dimethyl-4-X-amphetamine ساخته می شوند. (X هالوژن یا آلکیل است). پس می توان گفت شباهت آنها با 2C-B و 2C-I این است که می توانند در موقعیت پارای حلقه ی فنیل (موقعیت ۴) هالوژن یا آلکیل داشته باشند. این ترکیبات می توانند به صورت اختصاصی آگونیست های نسبی (partial agonists) گیرنده های 5-HT_{2A}، 5-HT_{2B} و 5-HT_{2C} باشند. (یادآوری: اثر آگونیستی بر گیرنده های 5-HT_{2C} می تواند اثر محرک یا کاهنده اشتها داشته باشد و اثر آنتاگونیستی بر 5-HT_{2C} منجر به کنترل افسردگی و درمان اعتیاد به کوکائین می شود).

نکته: قرارگیری گروه هالوژن روی حلقه فنیل در آمفتامین ها، اثر را از دوپامینرژیک به سروتونرژیک تغییر میدهد.

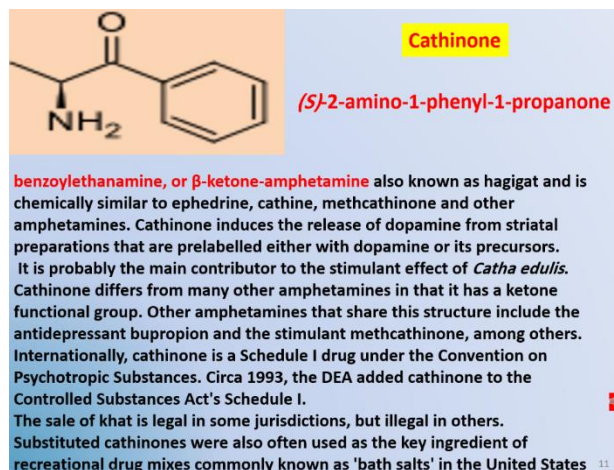
(مثال های زیر در اسلاید نبوده و صرفا جهت درک بهتر گذاشته شدند)



• کاتین ها (cathine): نام دیگر آن ها d-norpseudoephedrine است.

از گیاه Catha edulis (khat یا قاط) به دست می آیند. همانطور که گفته شد، اگر مشتق فن اتیل آمین در موقعیت آلفا، متیل داشته باشد؛ فن اتیل آمین تبدیل به آمفتامین (آلفا آمین فینیل پروپان) می شود، در صورتی که یک گروه هیدروکسی به آمفتامین اضافه کنیم، کاتین به دست می آید. ورود هیدروکسی

به ساختار کاتین ها موجب کاهش اثر آنها می شود (۱۰ تا ۱۴ درصد اثر آمفتامین) البته این ترکیبات همچنان محرک و تا حد کمی روانگردان هستند، البته با دستکاری ساختار مولکول توانسته اند اثر آن را تا حدی افزایش دهند. به نامگذاری ساختار توجه شود.

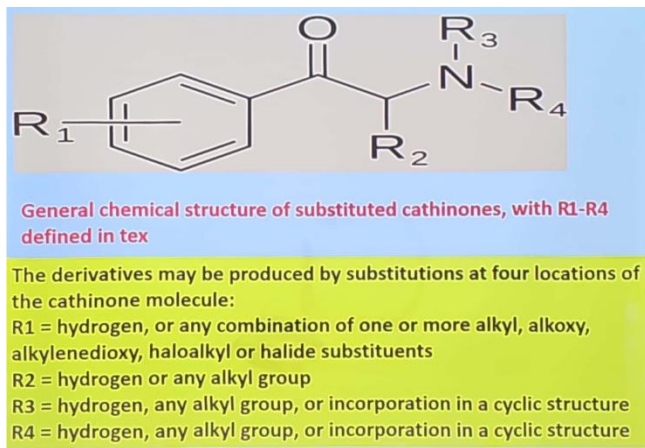


• کاتینون (cathinone): یکی از مشتقات کاتین ها هستند.

این ترکیب به صورت بنزوئیل اتیل آمین یا بتا کتون آمفتامین دیده می شود. نام شیمیایی این ترکیب ۲ آمینو فینیل پروپانون است که حالت اکسید شده ی کاتین ها می باشد و اثرات آن تا حدی بیشتر از کاتین ها است. کاتینون می تواند سبب آزادسازی دوپامین ها بشود بنابراین این ترکیبات اثر entactogen (انتاکتوژن) و محرک زایی دارند و این دارو یک ترکیب سایکوتروپیک است.

کاتینون های سنتتیک یا bkها (β -keto)، آنالوگ هایی از آمفتامین ها هستند. همانطور که در شکل مشخص است افزوده شدن گروه کتونی به مت آمفتامین یک مت کاتینون ایجاد می کند.

(نامگذاری مهم!!!)



- با قرار گرفتن متیل در ناحیه پارا (۴-متیل)، مفدرون (mephedrone) ایجاد می شود. (متکاتینون هم برای متیل ازت است).

Legality On 2 April 2010, the Advisory Council on the Misuse of Drugs in the UK announced that a broad structure-based ban of this entire class of compounds would be instituted, following extensive publicity around grey-market sales and recreational use of **mephedrone**, a common member of the family. This ban covers compounds with the aforementioned general structure, with 28 compounds specifically named.

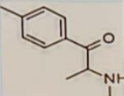
"Any compound (not being bupropion or a substance for the time being specified in paragraph 2.2) structurally derived from **2-amino-1-phenyl-1-propanone** by modification in any of the following ways, that is to say,

(i) **by substitution in the phenyl ring to any extent with alkyl, alkoxy, alkylendioxy, haloalkyl or halide substituents, whether or not further substituted in the phenyl ring by one or more other univalent substituents;**

(ii) **by substitution at the 3-position with an alkyl substituent;**

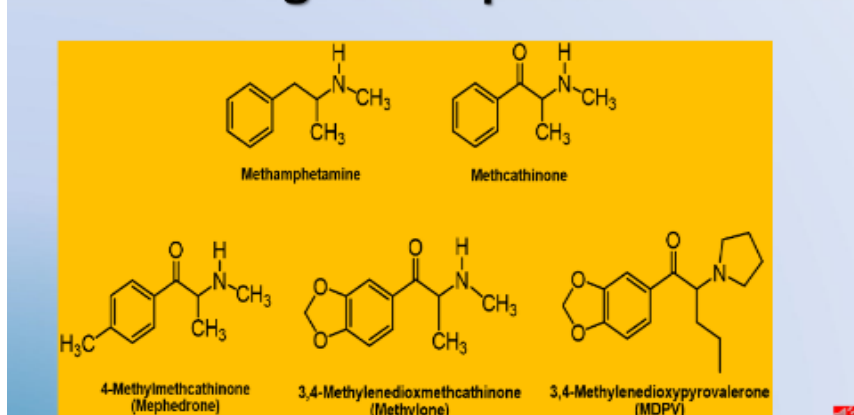
(iii) **by substitution at the nitrogen atom with alkyl or dialkyl groups, or by inclusion of the nitrogen atom in a cyclic structure."**

Mephedrone, as 4-methylmethcathinone (4-MMC) or 4-methylephedrone,



- با ورود متیلن دی آکسو ، متکاتینون به متیلون (methyllone) تبدیل می شود.
 - با افزوده شدن یک زنجیره ی پیرووالرنی به ترکیب متیلون ، MDPV به دست می آید.
- همه این ترکیبات مواد هذیان آور و محرک هستند. به شباهت ساختارها و همچنین نامگذاری ها توجه شود.

Synthetic Cathinones are β -keto ('bk') Analogues of Amphetamine

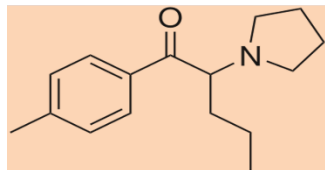


پیرووالرون (pyrovalerone) را بررسی می کنیم:

از اثرات این ترکیب می توان به دو مورد اشاره کرد:

۱. دارویی psychoactive با اثر تحریکی است که به عنوان NDRI (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor) عمل می کند و در درمان کلینیکی خستگی مزمن (chronic fatigue) و خستگی مفرط (بی حالی) (lethargy) کاربرد دارد.
۲. اثر anorectic (ضد اشتها) و appetite suppressant (کاهش دهنده اشتها) دارد که به منظور کاهش وزن استفاده می شود.

این دارو علی رغم کاربردهایش به دلیل عوارض زیاد در دسته داروهای غیرمجاز قرار می‌گیرد. در طبیعت ایزومر R و S آن وجود دارد اما انانتیومر R آن غیرفعال و بی اثر است و تنها انانتیومر S موثر است.



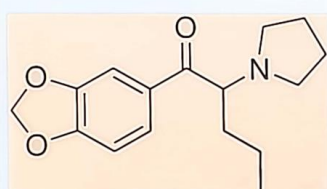
نام شیمیایی پیرووالرون:

(RS)-1-(4-methylphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl) pentan-1one

نام های دیگر pyrovalerone: centroton و 4-methyl-β-ketone-prolintane هستند.

MDPV

به تفاوت ساختار با پیرووالرون توجه کنید. به عنوان K2 incense یا عودهای روانگردان نیز می باشند.



(RS)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one

Methylenedioxypropylvalerone (MDPV) is a psychoactive drug with stimulant properties which acts as a norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (NDRI). It was first developed in the 1960s by a team at Boehringer Ingelheim. MDPV remained an obscure stimulant until around 2004 when it was reportedly sold as a designer drug. Products labeled as bath salts containing MDPV were previously sold as recreational drugs in gas stations and convenience stores in the United States, similar to the marketing for Spice and K2 as incense

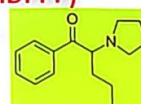
29

مشتقات دیگری از متیلن دای اکسی پیرووالرون نیز وارد بازار شد. در موقعیت ۳ و ۴شان و گروه های دیگرشان استخلاف های مختلفی داشته باشند. برای کارهای پزشکی تایید نشده است ولی پتنسی آن برای ADHD از متیل فنیدیت بیشتر است.

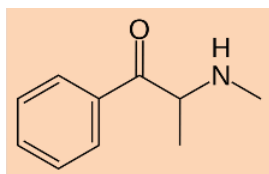
Methylenedioxypropylvalerone has no record of FDA approved medical use. **Reportedly, it has four times the potency of methylphenidate** (Ritalin, Concerta), MDPV is the 3,4-methylenedioxy ring-substituted analog of the compound pyrovalerone, developed in the 1960s, which has been used for the treatment of chronic fatigue and as an anorectic, but caused problems of abuse and dependence. However, despite its structural similarity, the effects of MDPV bear little resemblance to other **methylenedioxy phenylalkylamine** derivatives such as **3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA)**, instead producing primarily stimulant effects with only mild entactogenic qualities.

Other drugs with a similar chemical structure include

α-pyrrolidinopropiophenone (α-PPP), **4'-methyl-α-pyrrolidinopropiophenone (M-α-PPP)**, **3',4'-methylenedioxy-α-pyrrolidinopropiophenone (MDPPP)** and **1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (α-PVP)**.



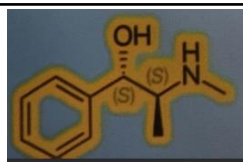
مت کاتینون



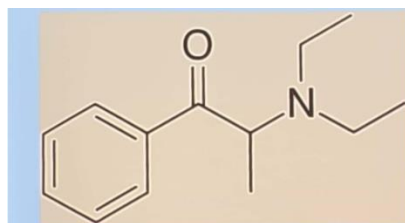
ساختار مت کاتینون (methcathinone) که همان مشتق ephedrone یا α-methylamino- propiophenone است مشاهده می‌شود. همانطور که قبلاً توضیح داده شد، این ترکیب یک آلکالوئید مونوآمین و یک تحریک کننده مغزی (psychoactive stimulant) است و مشتقی از cathinone می‌باشد.

نکات /اسلاید:

این ترکیب گاهی با نام Cat یا jeff هم شناخته می‌شود. یک داروی recreational (نویسنده: دارویی که به منظور ایجاد حالت ASC (altered state of consciousness) مصرف می‌شود. یعنی باعث القای حالت غیرنرمال (مثل القای لذت غیرطبیعی) به ذهن فرد شود. و اعتیادزا است. این دارو معمولاً به صورت استنشاقی (snorted) مصرف می‌شود ولی می‌تواند به صورت تدریجی (smoked)، تزریقی (injected) و orally هم مورد استفاده قرار گیرد. این دارو در آمریکا تحت عنوان schedule I controlled طبقه بندی می‌شود.



- ✓ چرا سودوافدرین خطری است؟ برای اینکه می‌تواند با اکسید شدن به مت آمفتامین تبدیل شود!
- ✓ در تهیه اینها می‌تواند این مولکول دایمریزه شود که باعث بی اثر شدن آن می‌شود.
- ✓ در متابولیسم اینها کاتینون به کاتینول تبدیل می‌شود.



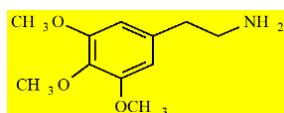
(RS)-2-diethylamino-1-phenylpropan-1-one

آمفپرامون: برای لاغری و درمان چاقی طراحی شده بود. ولی امروزه از بازار جمع شده است.

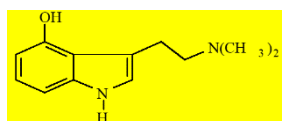
Amfepramone is a stimulant drug of the phenethylamine, amphetamine, and cathinone classes that is used as an appetite suppressant. It is used in the short-term management of obesity, along with dietary and lifestyle changes.

Amfepramone is most closely chemically related to the antidepressant and smoking cessation aid bupropion (previously called amfebutamone), which has also been developed as a weight-loss medicine when in a combination product with naltrexone

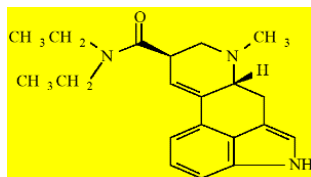
Hallucinogen structure (ساختار ترکیبات توهم زا):



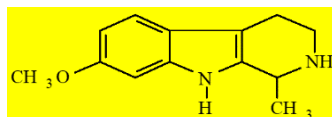
۱. **Mescaline** یک فنیل اتیل آمین (تری متوکسی فنیل اتیل آمین) است. (اثر آن از دی متوکسی بیشتر است!!!)



۲. **Psilocin** (سایلوسین) یک ایندول اتیل آمین است و در موقعیت ۴ هیدروکسی دارد. نکته: موقعیت ۴ نسبت به موقعیت ۵ (که در ترکیبات سروتونرژیک مشاهده کردیم) ترکیب را بیشتر به سمت توهم زایی می‌برد. اثر توهم زایی هر واحد آن معادل ۳۱ واحد mescaline است.



۳. در مشتق ایندول اتیل آمینی وقتی شاخه آمین دار با فنیل تشکیل حلقه بسته بدهد، ترکیب **lysergic acid** حاصل می شود که نام دیگر آن LSD-25 است. (اثر ناشی از ایجاد حلقه بسته را در متیل ارگوتامین ها هم دیدیم). دوز توهم زای این دارو 100µg است.



۴. **Tetrahydroharmine** یک ایندول آلکالوئید است که در دانه اسپند یافت می شود. وقتی در مشتق ایندول اتیل آمینی شاخه آمین دار با ایندول تشکیل حلقه بسته بدهد، این ترکیب بوجود می آید. از نظر پوتنسی مشابه mescaline است و دوز توهم زای آن 100mg است.

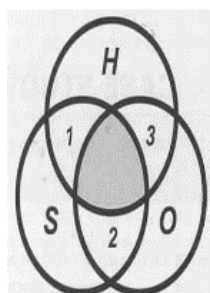
بررسی SAR ترکیبات فنتیل آمینی و آمفتامینی: (توصیه می شود جدول را خوب بخوانید!)

Position	Amphetamine-like action	DOM-like actions
A: Terminal amine	N-Methyl > NH ₂ > NHR > NR ₂	NH ₂ > NHR > NR ₂
B: Chiral center	S(+) > (±) > R(-)	R(-) > (±) > S(+)
C: α-Methyl group	Homologation decreases potency Replacement by H decreases potency	Homologation decreases potency Replacement by H decreases potency
D: β-Position	β-OH: reduces potency β=O: retains activity and potency	β-OH: not well investigated β=O: not well investigated
E: Aromatic substitution	Unsubstituted aromatic ring preferred	2,5-Dimethyl-substitution preferred. 4-Substitution further modulates activity

در این جدول بررسی می شود که با چه استخلاف هایی، از phenyl isopropyl amine ها فعالیت amphetamine-like و در چه شرایطی فعالیت DOM-like مشاهده می کنیم (بررسی SAR):
مطالعه این جدول از نظر تاثیر استخلاف ها در موقعیت A، نشستن متیل یا آلکیل های بلندتر (مثل والرون در MPDV) در جایگاه B، قرار گرفتن هالوژن یا آلکیل یا آلکوکسی در موقعیت ۴ حلقه و قرار گرفتن دو تا متوکسی در موقعیت ۲ و ۵ حلقه، طولانی شدن زنجیره در جایگاه C، نشستن هیدروکسی یا کتون در جایگاه D، یا تشکیل حلقه بسته ایندولی می تواند مفید و کاربردی باشد.
ترکیبات ذکر شده: آمفتامین، دی متوکسی متیل آمفتامین (DOM)، متیلن دی اکسی متامفتامین (MDMA)، کاتینون، افدرین و سودو افدرین.

نکات /سلاید:

اثراتی که آلکیل آمین ها بر رفتار می گذارند در یک یا بیش از یکی از سه شاخه زیر طبقه بندی می شود:

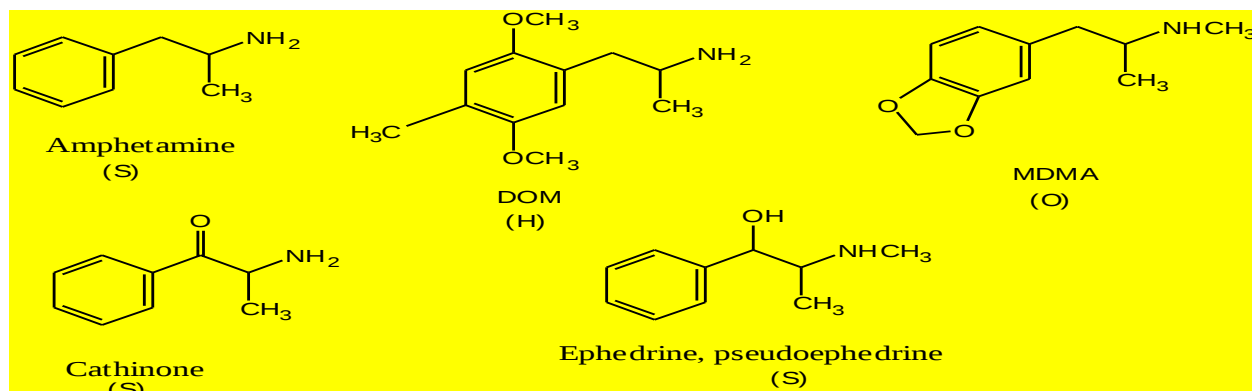


H: classical hallucinogen

S: central stimulant

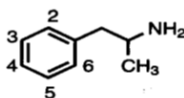
O: other

در تصاویر زیر نشان داده شده که هر ساختار در کدام طبقه بندی قرار می‌گیرد:
آمفتامین در S، DOM در H، MDMA در O، کاتینون، افدرین و سودو افدرین در S

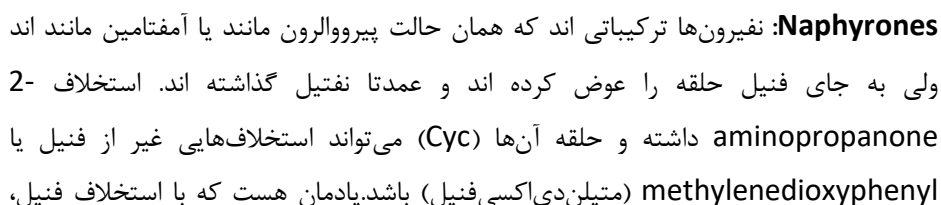


در جدول زیر با ثابت در نظر گرفتن مابقی اجزای آمفتامینی، تاثیر تغییر استخلاف‌ها روی حلقه فنیلی در phenyl isopropyl amine ها بررسی شده است. همانطور که به خاطر دارید بهترین حالت، حالتی است که در موقعیت ۲ و ۵ حلقه گروه متوکسی، و در موقعیت ۴ گروه آلکیل داشته باشیم (این ترکیبات تحت عنوان Dox شناخته می‌شوند). جدول مطالعه شود. (به پتسنی‌های زیر توجه کنید! داروهای قوی‌تری هستند).

Phenylisopropylamines



Substitution Pattern					Potency* (MU)	Ki Values† 5HT ₂ nM
2	3	4	5	6		
H	H	OCH ₃	H	H	5	33600
OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	5	
OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	8	
H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	<1	
H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H (TMA)	2.2	
OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H (TMA-2)	17	1650
OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	<2	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	4	
OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	13	
OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	10	
H	—O—CH ₂ —O—	—O—CH ₂ —O—	H	H(MDA)	3	R(–) 3420
H	OCH ₃	—O—CH ₂ —O—	H	H(MMDA)	3	
OCH ₃	H	—O—CH ₂ —O—	H	H	10	
OCH ₃	—O—CH ₂ —O—	OCH ₃	H	H	3	
OCH ₃	—O—CH ₂ —O—	—O—CH ₂ —O—	OCH ₃	H	12	
OCH ₃	OCH ₃	—O—CH ₂ —O—	H	H	5	
H	OCH ₃	—O—(CH ₂) ₂ —O—	H	H	<1	
OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	6	
OC ₂ H ₅	H	OCH ₃	OCH ₃	H	<7	
OCH ₃	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	15	
OCH ₃	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	H	<7	R(–) 60
OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H (DOM)	80	
OCH ₃	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	H	150	
OCH ₃	H	Br	OCH ₃	H (DOB)		R(–) 24
OCH ₃	H	I	OCH ₃	H (DOI)		R(–) 10



ایک ترکیب نفیرون در عکس رو به رو نشان داده شده است. برای مطالعه میتوانید به [این](#) [هایپرلینک از ویکیپدیا](#) مراجعه کنید.

The diagram illustrates the chemical structure of Captagon (Fenethylline) and its breakdown into two components: Amphetamine and Theophylline.

Captagon (Fenethylline) is shown at the top. It is a stimulant drug that is a derivative of amphetamine, containing a phenethylamine core with a methyl group on the nitrogen and a 1,3,4,5-tetramethylxanthine (theophylline) moiety attached to the amine group.

Arrows point from Captagon to the two breakdown products:

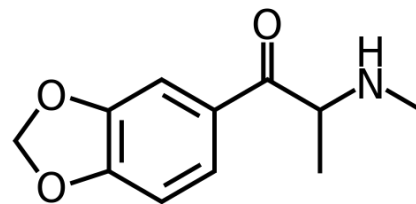
- Amphetamine**: The main cause of addiction. It is shown as a phenethylamine derivative with a methyl group on the nitrogen.
- Theophylline**: Markedly attenuates behavioral sensitization to repeated amphetamine exposure. It is shown as a 1,3,4,5-tetramethylxanthine derivative.

CC(C)NCCc1ccc2c(c1)OCO2

منظور از RS یعنی موقعیت فضایی شاخه آمین به صورت S یا R است. (ترکیب دو اتانتیومر دارد)

ترکیب Methyone:

- **Chemical Name:** (±)-2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one
- **Systematic IUPAC Name:** 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(methylamino)propan-1-one
- **Other Names:** M₁, 3,4-methylenedioxy-N-methylcathinone, MDMC, bk-MDMA

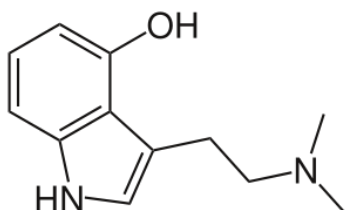


یک ترکیب entactogen و محرک از دسته ترکیبات فنتیل آمین، آمفتامین و cathinone است. (در موقعیت بتا متیل قرار گرفته است و مت کاتینون شده است). اولین بار توسط شیمیدانان Peyton Jacob III و Alexander Shulgin در سال ۱۹۹۶ برای استفاده احتمالی به عنوان ضد افسردگی سنتز شد. متیلون یک آنالوگ ساختاری نزدیک به MDMA است با این تفاوت که یک کربن آن به جای هیدروژن، اکسیژن با پیوند دوگانه دارد. (به عبارتی ketone- α است).

ترکیب Psilosin:

نام شیمیایی: 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-indolol

دیگر نام‌ها: 4-OH-DMT, psilocine, psilocyn, psilotsin



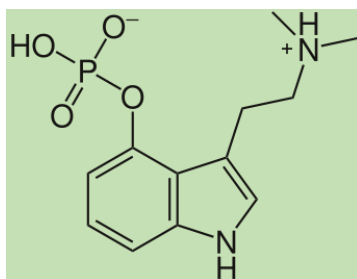
از مشتقات ۴-هیدروکسی دی‌متیل‌تریپتامین (4-OH) موجب افزایش اثر یا ایندول اتیل آمینی است. یک آلکالوئید تریپتامینی با خواص سروتونرژیک و روان گردان یا

psychodelic (hallucinogenic) می‌باشد. این ترکیب در اکثر قارچ‌های psychodelic در کنار گونه همتای آن که فسفریله است، (یعنی psilocybin) یافت می‌شود. سایلوکسین یک Schedule I drug تحت نظر کنوانسیون مواد روانگردان یا Convention on Psychotropic Substances می‌باشد. اثرات mind-alerting سایلوکسین بسیار متنوع بوده و شبیه به اثرات LSD و MD است.

ترکیب psilocybin:

مشتق فسفات psilocin است و بعنوان پرودراگ سایلوکسین است. ساختار آن به صورت رو به رو است:

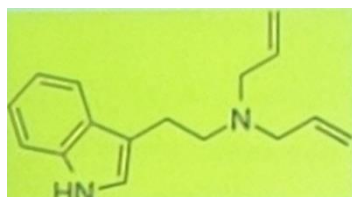
نام شیمیایی:



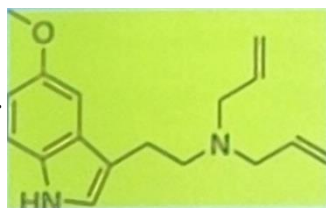
[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-4-yl] dihydrogen phosphate

بیوسنتز سایلوکسین: آمینواسید تریپتوفان دکربوکسیله و تبدیل به تریپتامین می‌شود. تریپتامین می‌تواند متیله شود و دی‌متیل تریپتامین که خودش روانگردان است را ایجاد کند. در موقعیت ۴ هیدروکسیله شود و به آلکالوئید تبدیل شود که افزایش اثر روانگردانی را داریم. این ترکیب سایلوکسین هست و با سنتز می‌توانیم پرودراگ آن یعنی سایلوکسین را ایجاد کنیم.

دو ترکیب دیگر از ترکیبات تریپتامینی را در زیر می بینیم:



N-Diallyltryptamine (DALT) is a tryptamine.

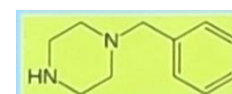
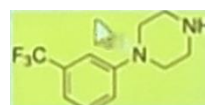


5-MeO-DALT or N,N-diallyl-5-methoxy tryptamine is a psychedelic tryptamine.

دسته بعدی ترکیبات پیپرازینی هستند. پیپرازین میتواند

در اتصال با بنزیل یا فنیل جزء ترکیبات روانگردان شوند. پیپرازین ها علاوه بر این ترکیبات مشتقات متاکلروفنیل پیپرازین یا متاکلروبنزیل پیپرازینشان هم مطرح است. پس شامل دو دسته بنزیل پیپرازین BZP و فنیل پیپرازین است که در زیر می بینیم. بعضی از داروها مشتق متاکلروفنیل پیپرازین نیز هستند که در SARI ها و SNRI ها دیدیم. (مشتقات هالوژن دار اثربخشی بیشتری دارند!)

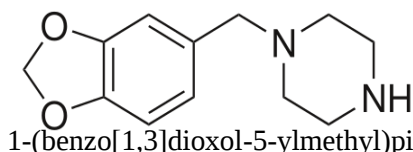
TFMPP تری فلورو متیل فنیل پیپرازین



BZP

بنزیل پیپرازین ها (BZP):

پیش تر در ترکیبات محرک های مغزی به گروه پیپرازین ها اشاره کرده بودیم. این ترکیبات شامل دو دسته می باشند:



1-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazine

- مشتقات بنزیل پیپرازین ها که به آن ها (Benzylpiperazine) BZP گفته می شود. مثالی از این دسته در شکل رو به رو آورده شده است.

- فنیل پیپرازین ها که به آن ها (Trifluoromethylphenylpiperazine) TFMPP گفته می شود.

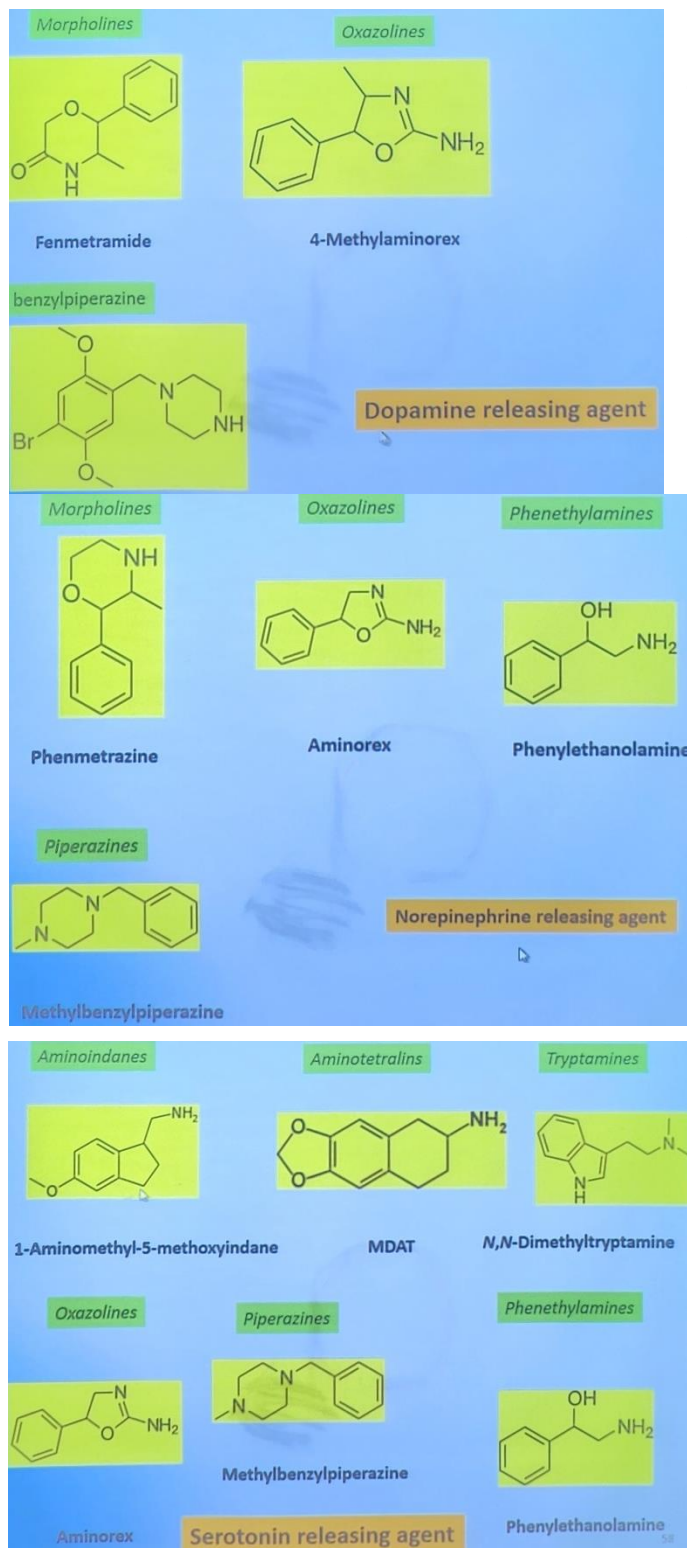
نام شیمیایی بنزیل پیپرازین (BZP) ها به دو صورت Methylenedioxybenzylpiperazine (MDBPZ) و یا 1-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazine است.

ترکیباتی psychoactive اند که به دلیل گروه 3,4-methylenedioxy روی حلقه بنزینی، اثرات شبیه MDMA را دارند و ممکن است عوارض خطرناکی نظیر عوارض قلبی هم ایجاد کنند.

نکات / اسلاید:

- MDBZP ها محرک های مغزی خفیفی هستند و حالت سرخوشی، psychedelic و empathogenic ایجاد نمی کنند.
- بیشترین اثرات ایجاد شده توسط این ترکیبات، حالت سرگیجه، سردرد و تهوع است و در دوزهای بالا می تواند تشنج ایجاد کند.
- بنابراین ترکیب MDBZP همه عوارض منفی پیپرازین ها را داشته اما اثرات مثبتی ندارد که مصرف کننده تمایل به مصرف آن نشان دهد.

۳ اسلاید زیر بسیار مهم هستند!!! به تفاوت ساختاری گروه های مختلف به خوبی توجه کنید!!!



* بعضی از ترکیبات روانگردان آزدکننده دوپامین اند:

- ✓ ممکن است مثل fenmetramide حلقه مورفولینی داشته باشد؛ یعنی پپیرازین به مورفولین تبدیل شده باشد.
- ✓ ممکن است مانند 4-Methylaminorex حلقه فنیل به جای پپیرازین به اکسازول متصل شده باشد.
- ✓ ممکن است مانند ترکیباتی که قبلاً ذکر کردیم، بنزیل پپیرازین به 2 و 5 دی متوکسی هالوژن وصل شده باشد.

* بعضی از روانگردان ها آزدکننده نوراپی نفرین اند:

- ✓ ممکن است مورفولین به جای پپیرازین باشد؛ مانند phenmetrazine.
- ✓ یا ممکن است اکسازولینی باشد مانند آمینورکس که با حذف متیل 4-متیل آمینورکس به آمینورکس می رسیم.
- ✓ دسته بعدی فن اتیل آمین می باشد؛ مانند Phenylethanolamine. (شبیه کاتین)
- ✓ دسته بعدی پپیرازینی است. مانند methylbenzylpiperazine که همان BZP است که به آن یک متیل اضافه شده است.

* بعضی از روانگردان ها آزدکننده سروتونین اند:

- ✓ یک دسته همان تریپتامین ها هستند.
- ✓ دسته دیگر میتواند مشابه ایندول باشد که به آنها aminoindanes گفته میشود.
- ✓ یک گروه دیگر Aminotetralins هستند که حلقه تترالینی دارند، مانند MDAT.
- ✓ می توانند پپیرازین ها شامل بنزیل پپیرازین ها و فنیل پپیرازین ها باشند.
- ✓ همچنین اکسازولین ها مانند آمینورکس و فن اتیل آمین ها می توانند در این گروه باشند.

دسته آخر کانابینوئیدها هستند. کانابینوئیدها از گیاه *Cannabis sativa* به دست می آیند.

ماریجوانا (Marijuana or cannabis):

- دسته دیگر ترکیبات حاوی Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) هستند که ماده اصلی ماریجوانا است و از کانابیس (شاهدانه هندی، *Cannabis sativa*) گرفته می‌شود.

حلقه‌های تتراهیدروکانابیولی، بنزوپیرانی همراه یک حلقه سیکلوهگزیل دارد. این سیکلوهگزیل همان تترالین است و از طرفی اکساترالین می‌توانیم بگوییم.

نکات / اسلاید:

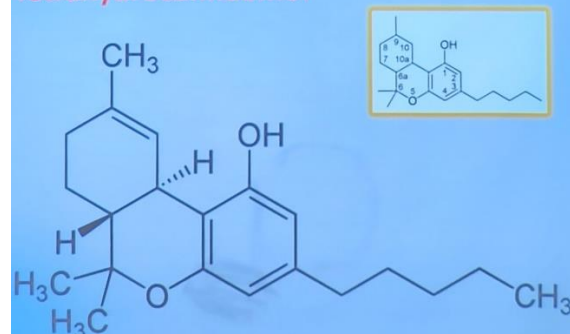
- این ماده از فرم خشک شده برگ، ساقه، گل و دانه‌های این گیاه گرفته شده و دارای اثرات سرخوشی آور، relaxant، اشتها آور و افزایش دهنده تمرکز است.

- ماریجوانا هم در فرم دم کرده و هم در فرم اشتنشاقی (به صورت سیگار) می‌تواند اثرات مغزی و روانی خود را در جامعه ایجاد کند. این ترکیب که جزء ترکیبات غیر مجاز و محرک‌ها است، در آمریکا متداول‌ترین ترکیب مصرفی به صورت سیگار و یا فرم‌های دیگر می‌باشد.

- با نام‌های MJ, reefer, grass, pot, weed و نیز شناخته می‌شود.

- ماریجوانا ممکن است حس اضطراب، ترس و حشت و سوء ظن را در فرد برانگیخته کند و مشکلات روانی متعددی برای مصرف کننده ایجاد کند.

Tetrahydrocannabinol



با بازی‌ای که روی استخلاف‌ها انجام می‌دهند، جابه‌جایی استخلاف، کم و زیاد کردن یا تغییر آنها و همچنین باز کردن حلقه می‌توانند شبیه این THC‌ها را بسازند. (شناسایی حلقه تتراهیدروکانابیوئیدی مهم است!!!)

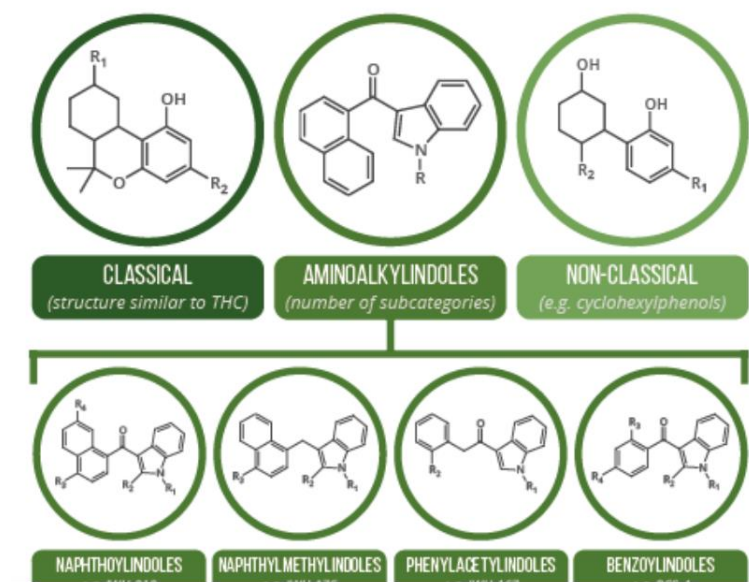
دسته‌بندی کانابینوئیدهای سنتتیک: (اسلاید مهم!!!)

کانابینوئیدهای سنتتیک که بر روی گیرنده‌های کانابینوئیدی اثر می‌کنند، دارای سه فرم هستند:

۱. فرم کلاسیک که همان مشتقات تتراهیدروکانابینول (THC) است. (استاد گفتند "همان ساختار بنزوپیرانی را دارد"). در گروه ۱ هیدروکسیل و در گروه ۹ آلکیل (متیل) داریم.

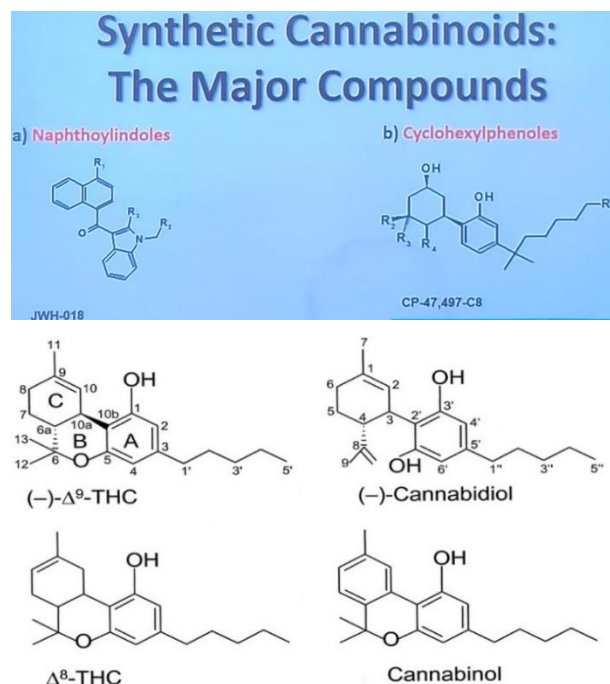
۲. فرم aminoalkylindoles

۳. فرم غیر کلاسیک که از دسته مشتقات cyclohexylphenols هستند. با حذف پل متیلن اکسی، فرم کلاسیک به راحتی می‌توان به این ترکیب رسید.



دسته aminoalkylindoles ها خود براساس استخلاف نفتوئیل متصل به حلقه ایندول، به ۴ گروه تقسیم می‌شوند:

- naphthoylindoles
- naphthylmethylindoles
- phentylacetylindoles
- benzoylindoles



دو دسته اصلی سنتتیک را دوباره در اسلاید روبه‌رو می‌بینیم که با تغییرات گروه‌های مختلف می‌تواند کانابینوئیدهای مختلف سنتز شود. نفتوئیل ایندول‌ها همان JWH‌ها هستند که در ابتدای جلسه گفته شد!

در آخر ساختارهای دلتا-۹-تتراهیدروکانابینول، دلتا-۸-تتراهیدروکانابینول، کانابیدیول (پل متیلن اکسی باز شده و ترکیب دوتا OH دارد) و کانابینول (آروماتیک شده THC) نشان داده شده است که همه آن‌ها مشتقات ترکیب طبیعی اند و **تفاوت ساختاری آن‌ها حائز اهمیت است.**

* دلتا موقعیت باند دوگانه است.

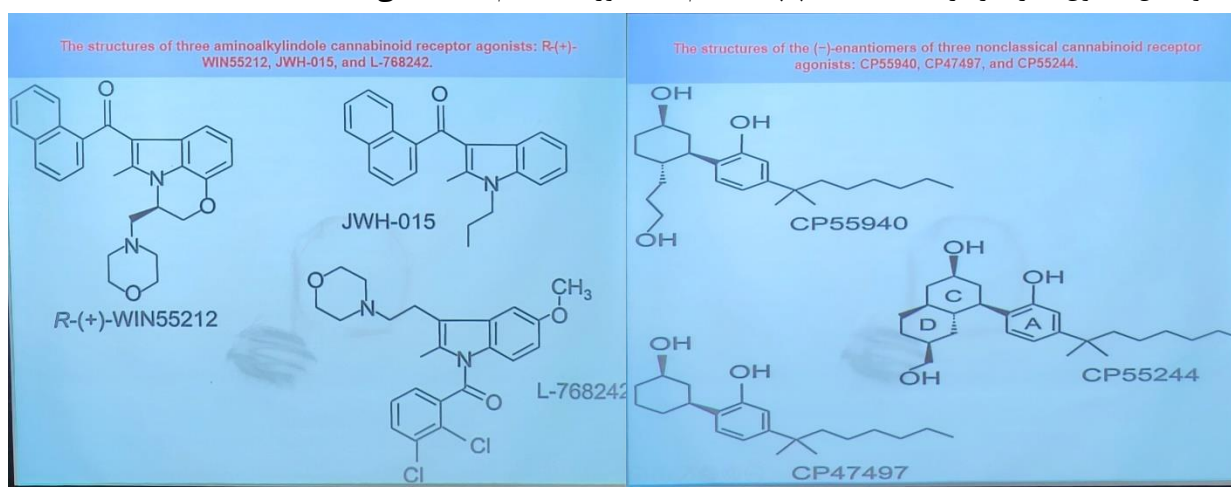
سوال: چه پیشنهاد برای تغییر ساختار طبیعی با حفظ اثر دارید؟

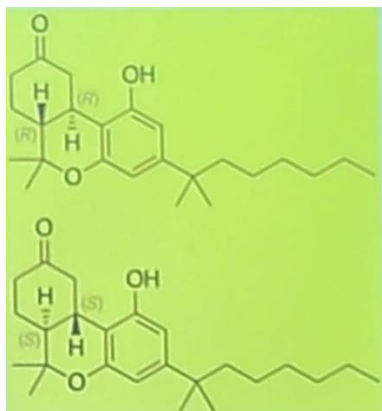
- جابه‌جایی باند دوگانه بین ۸ و ۹
- باز کردن حلقه وسط
- می‌توان حلقه بالا را آروماتیک کرد.

سنتتیک‌ها هم همانطور که گفتیم دو دسته سیکلوهگزیل فنول‌ها و آمینوآلکیل‌ها بودند.

اسلاید سمت راست سیکلوهگزیل فنول‌ها را نشان می‌دهد.

آمینوآلکیل ایندول‌ها را نیز در اسلاید سمت چپ می‌بینیم. همانطور که گفتیم ۴ دسته می‌شدند.





نابیلون Nabilon

از دسته ترکیبات آلکالوئیدهای کانابینوئیدی فقط یک دارو وارد بازار شده است. نابیلون دو اختلاف با کانابینوئیدهای مطرح شده دارد. یکی حذف باند دوگانه موقعیت ۹ است. دوم اینکه استخلاف شماره ۹ از متیل به کتون تبدیل شده است و اثر آن کاهش پیدا کرده است.

این سنتتیک کانابینوئید برای درمان دردهای نوروپاتی مطرح شده است. همچنین برای حالت تهوع بعد شیمی درمانی کاربرد دارد. بعنوان کاهش دردهای فیبرومیالژی نیز میتواند استفاده شود. البته هنوز در ایران به دلیل احتمال سوءمصرف وارد نشده است.