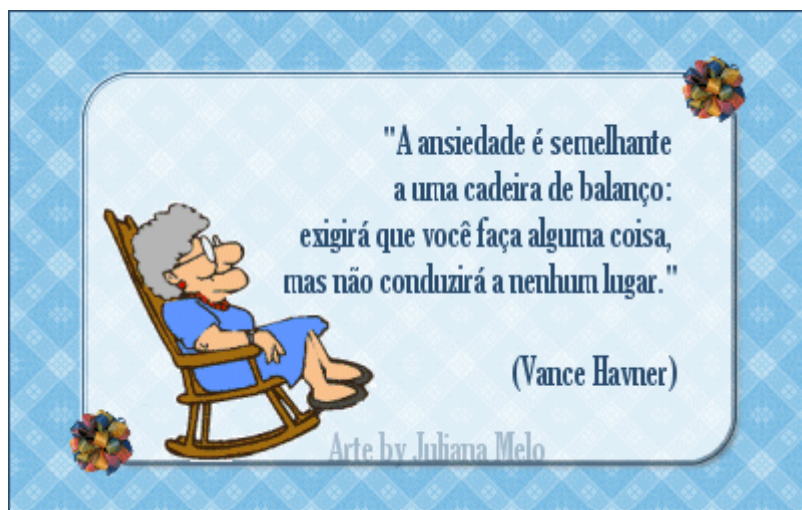


FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

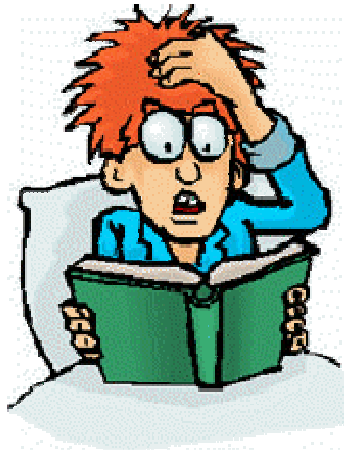


Profa. Mônica Tallarico Pupo
Química Farmacêutica I

R. G. Booth. *Antipsychotic and anxiolytic agents*. In: *Foye's principles of medicinal chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE, V. F. ROCHE, S. W. ZITO (Eds). 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p. 448-484 (Cap. 14).

R. G. Booth, J. L. Neumeyer. *Psychotherapeutic drugs: antipsychotic and anxiolytic agents*. In: *Foye's principles of medicinal chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE (Eds). 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p. 408-433 (Cap. 17).

E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Artmed, 2001. (Cap. 2. A origem dos fármacos. p. 69-71).



Ansiedade: sensação de expectativa e apreensão.

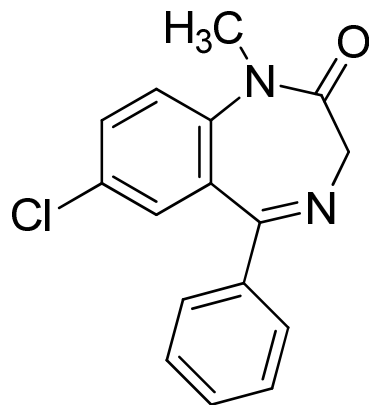
desde os primórdios da medicina
são registrados casos de
ansiedade exagerada



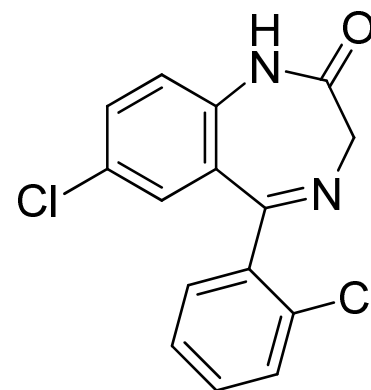
Condições patológicas: fobias específicas, preocupações crônicas, Doença obsessiva-compulsiva, pânico e estresse pós-traumático

Neurotransmissores envolvidos: GABA, norepinefrina, serotonina

Nas doenças que envolvem estados de ansiedade (neuroses), a capacidade de compreender a realidade é mantida, mas ocorrem mudanças de humor (ansiedade, pânico, disforia) e disfunções do pensamento (obsessão, medo irracional) e comportamento (rituais, compulsão).



DIAZEPAM



CLONAZEPAM

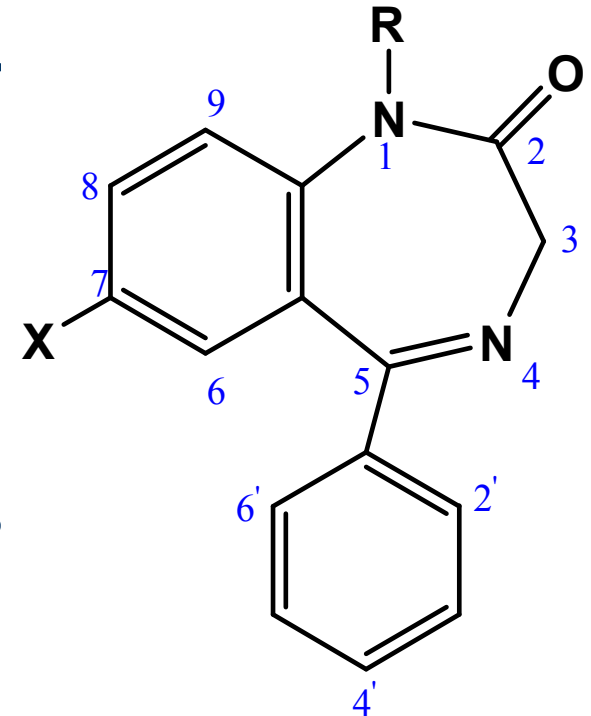


Benzodiazepínicos (BZD)

1,4 BZD: Átomos de N nas posições 1 e 4

Incluem a maioria dos BZDs

Ex. Clordiazepóxido, diazepam



1,5 BZD: Átomos de N nas posições 1 e 5

Ex. Clobazam

BZDs tricíclicos: 1,4 BZDs com um anel adicional

Ex. Triazolam

Não-benzodiazepínicos

Azaspironas: Ex. Buspirona

Antidepressivos: Ex. Imipramina, fluoxetina

β -bloqueadores: Ex. Propranolol

Antagonistas 5-HT₂: Bloq. receptores serotonina tipo 2

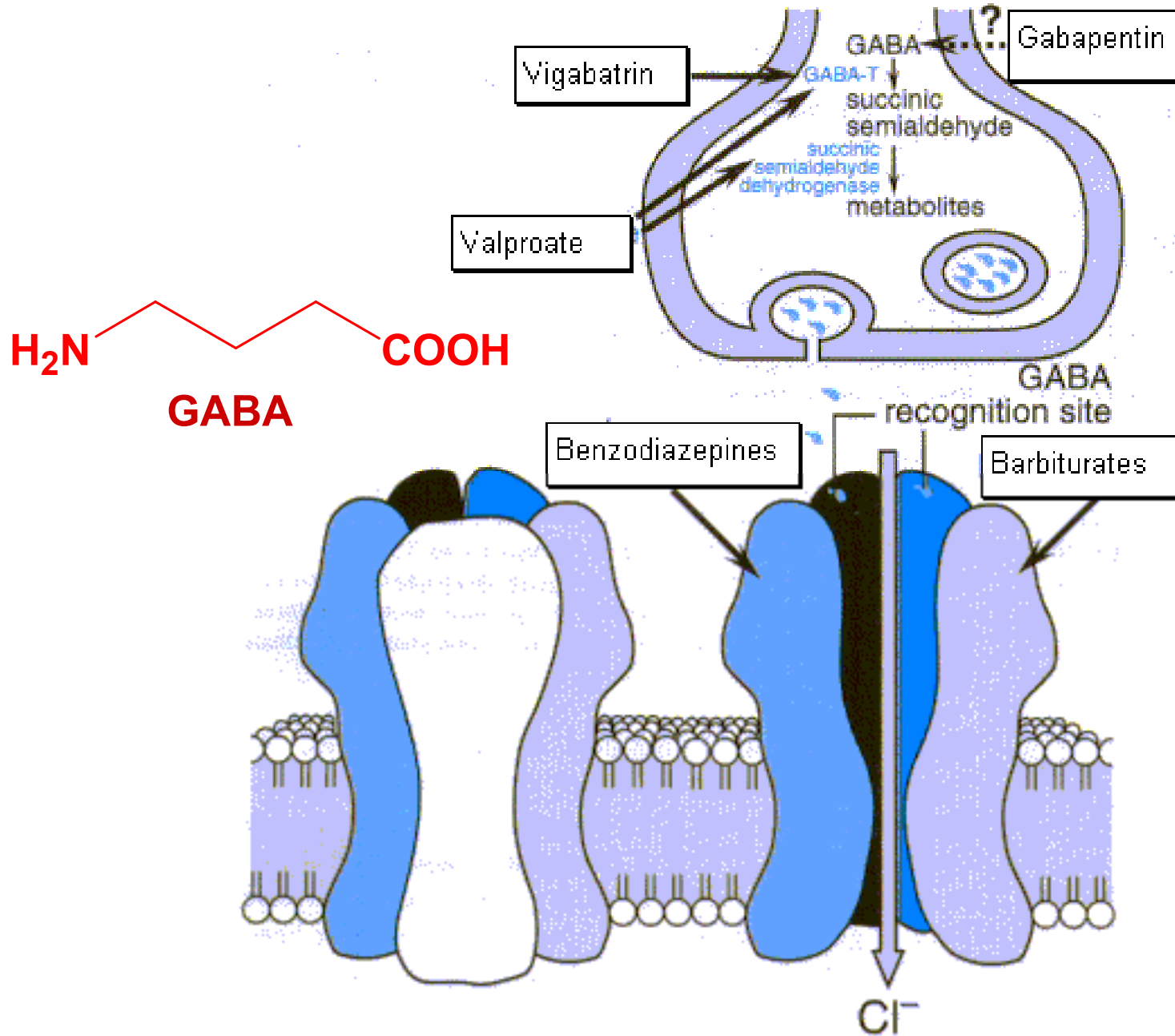
Ex. Ritanserina

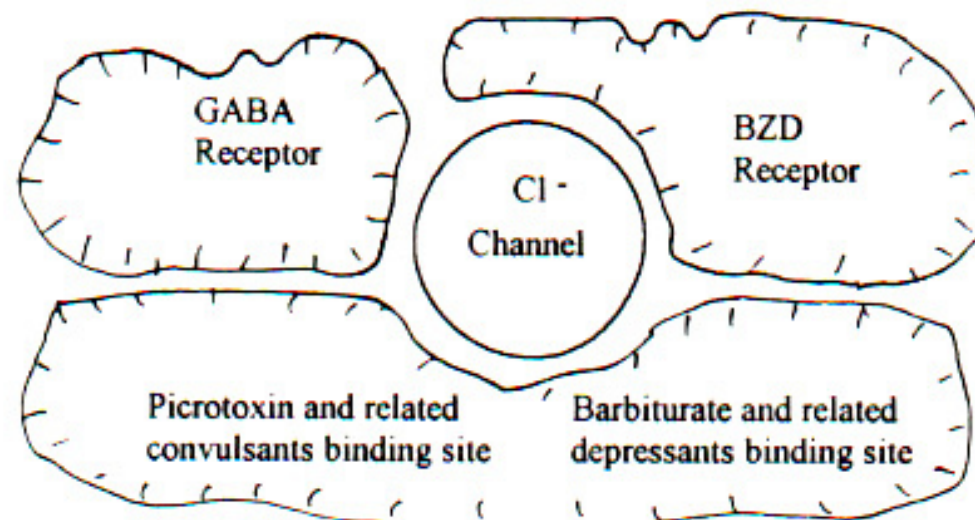
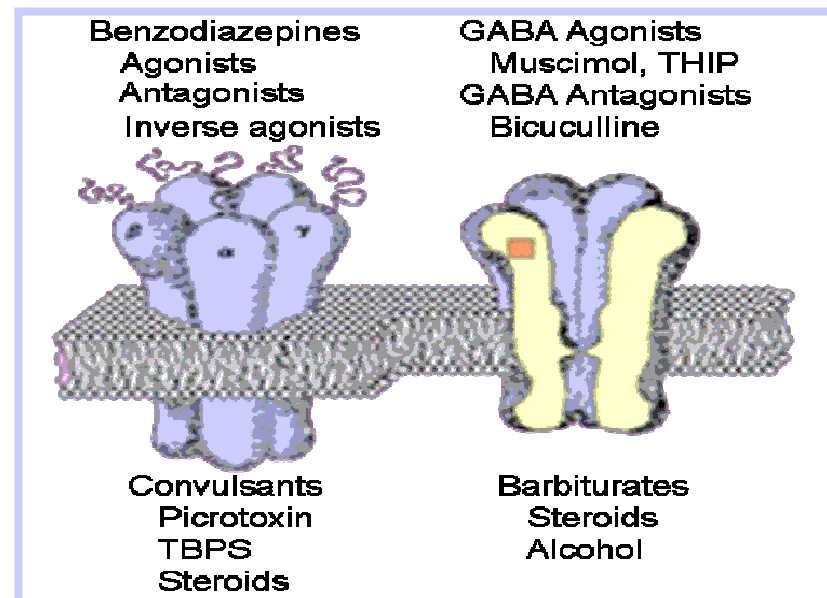
Antagonistas 5-HT₃: Bloq. receptores serotonina tipo 3

Ex. Ondansetron

Antag. da glicina: Bloq. sítio NMDA do glutamato

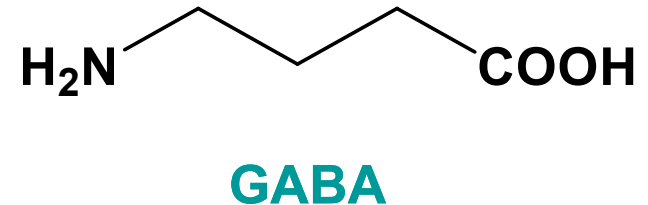
Transmissão GABAérgica



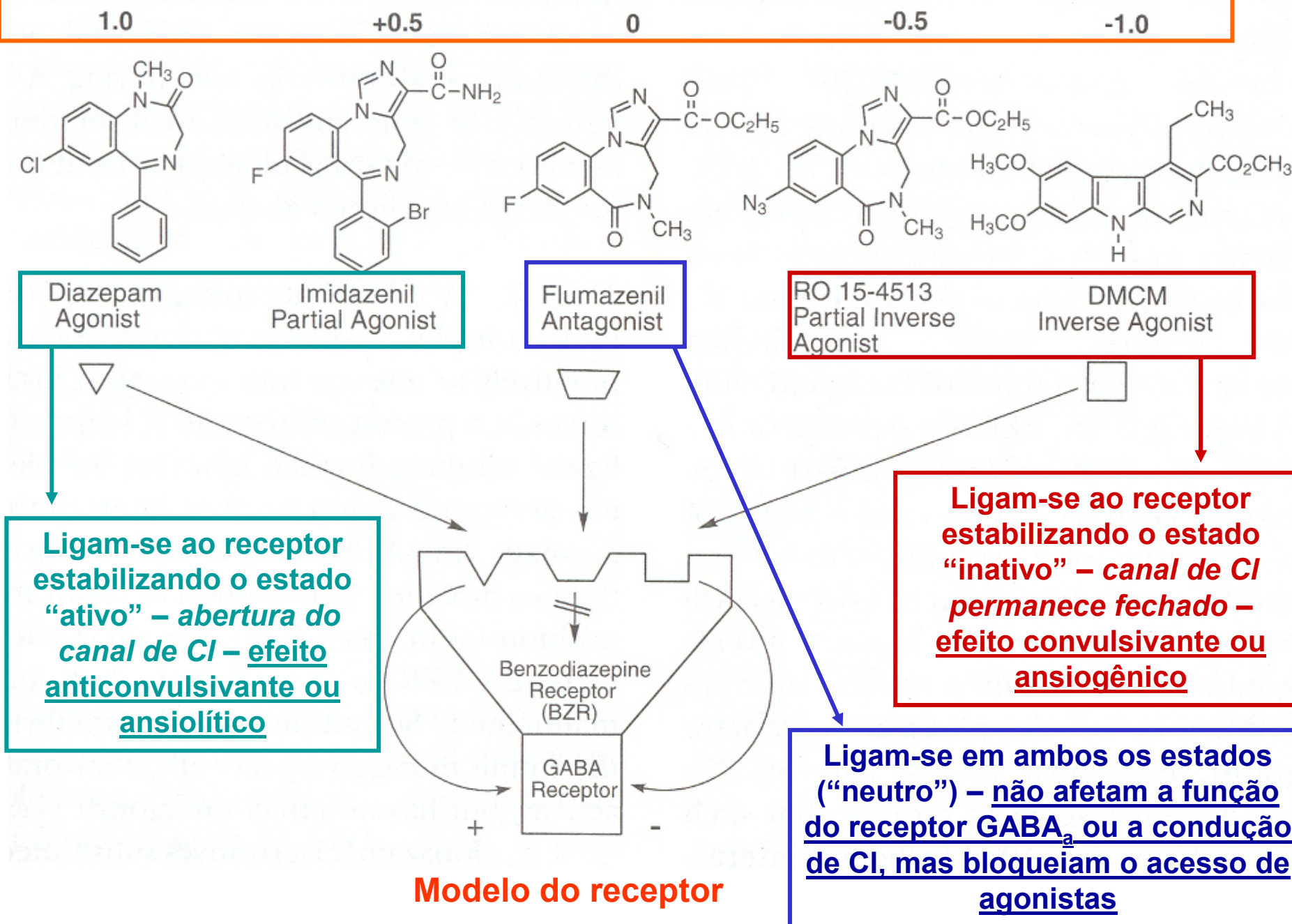


Benzodiazepínicos: Mecanismo de ação

- Receptor BZD ligado ao complexo receptor GABA-A - canal- Cl.
 - BDZ atuam **facilitando** a transmissão inibitória GABAérgica no SNC
 - GABA (ácido γ-amino butiríco): neurotransmissor inibidor
 - Abertura dos canais de Cl como resposta a ativação GABA
 - Efeitos: **Sedativo, hipnótico, anticonvulsiante, relaxante muscular**
 - Efeitos colaterais: sedação, ataxia, potencialização do álcool, perda de concentração, dependência.

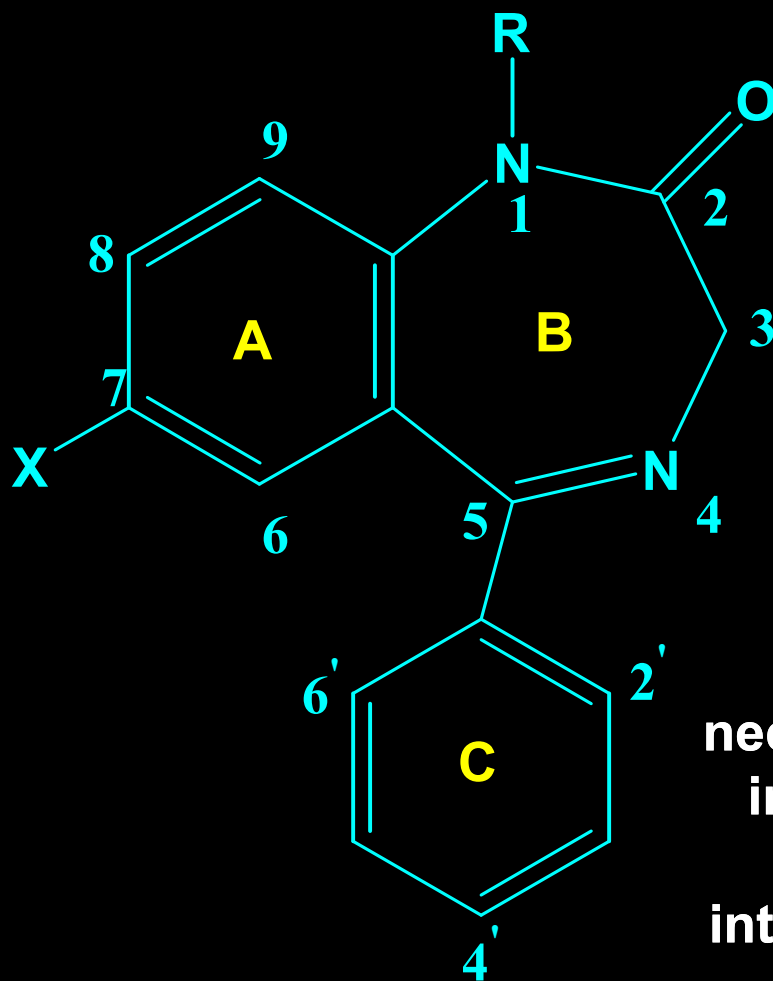


Atividade intrínseca



Estrutura geral dos fármacos benzodiazepínicos

ANEL A: deve ser
aromático ou
heteroaromático
Interações π, π -
"stacking"

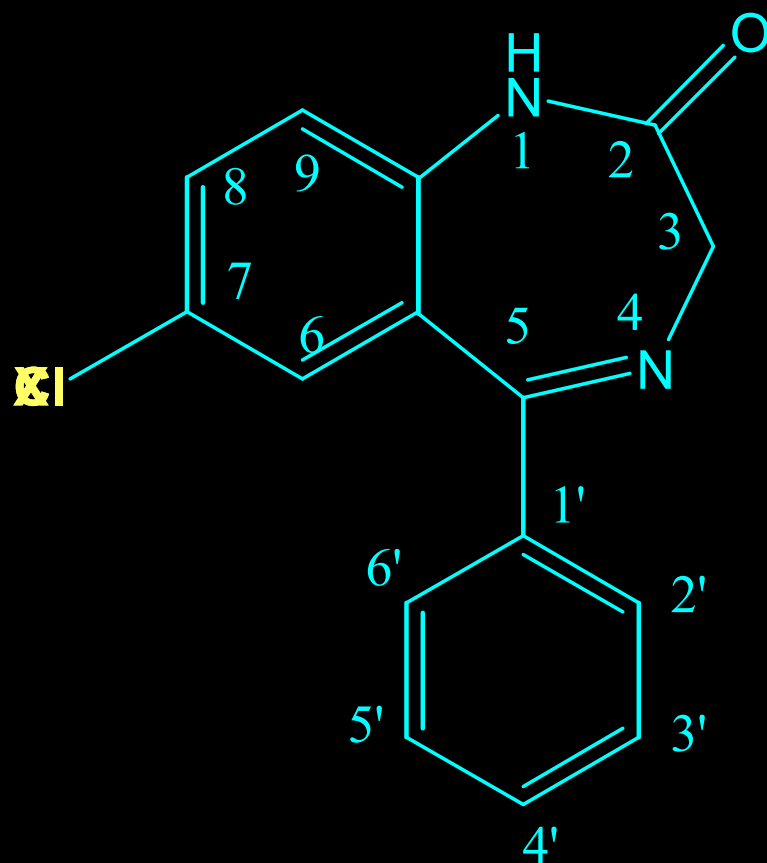


ANEL C: não é
necessário para ligação
in vitro ao BZR, mas
contribui com
interações estéricas no
receptor

REA

Anel A

Posição 7

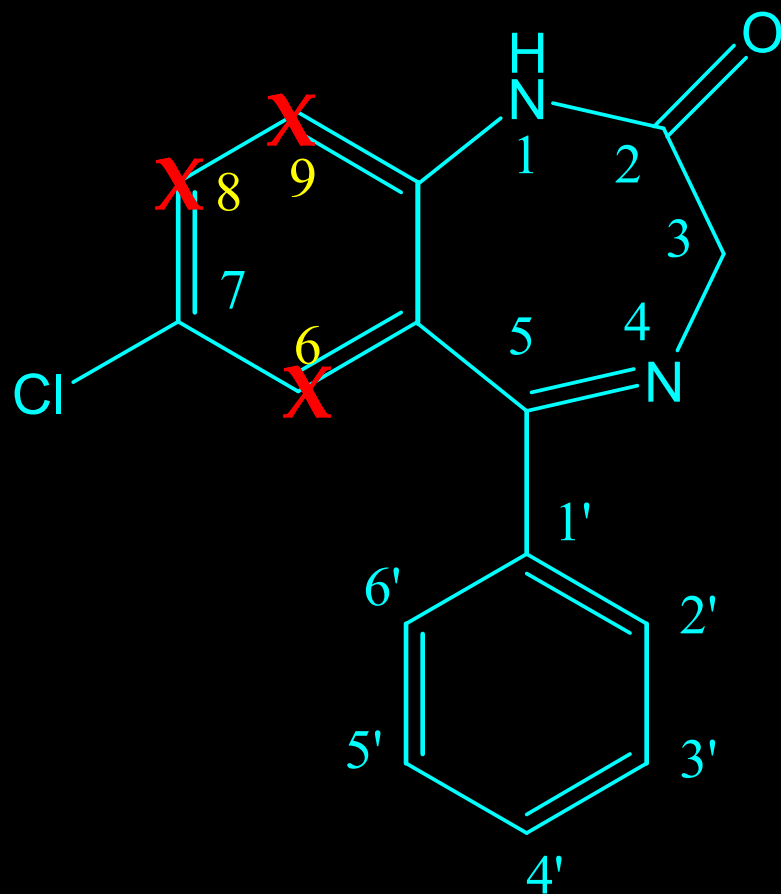


Nordazepam

- sempre substituída por um grupo elétron sacador
- quanto mais elétron sacador, maior a atividade

Anel A

REA



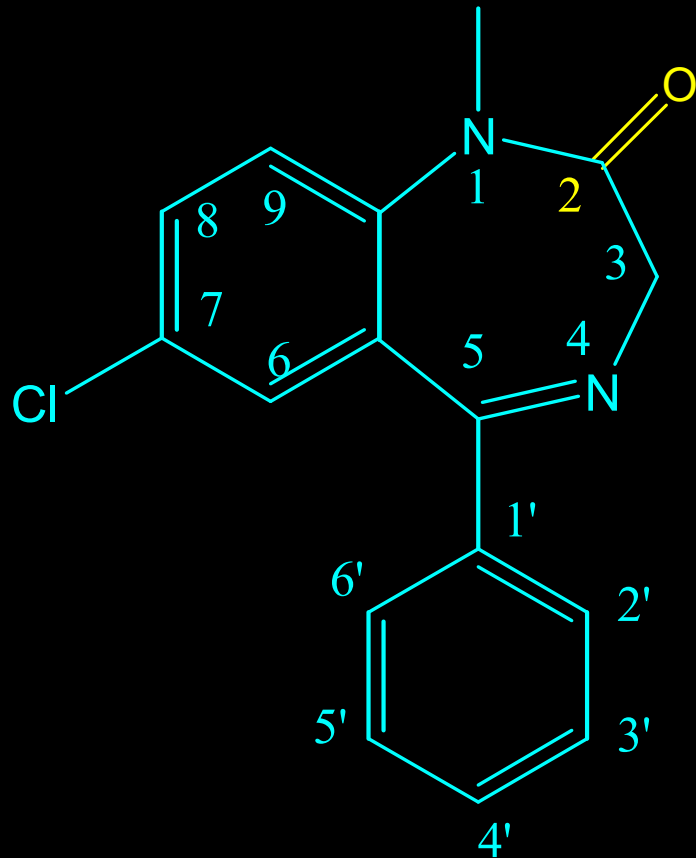
Posições 6, 8 e 9

-Não devem ser substituídas

Anel B

Posição 2

REA



Medazepam

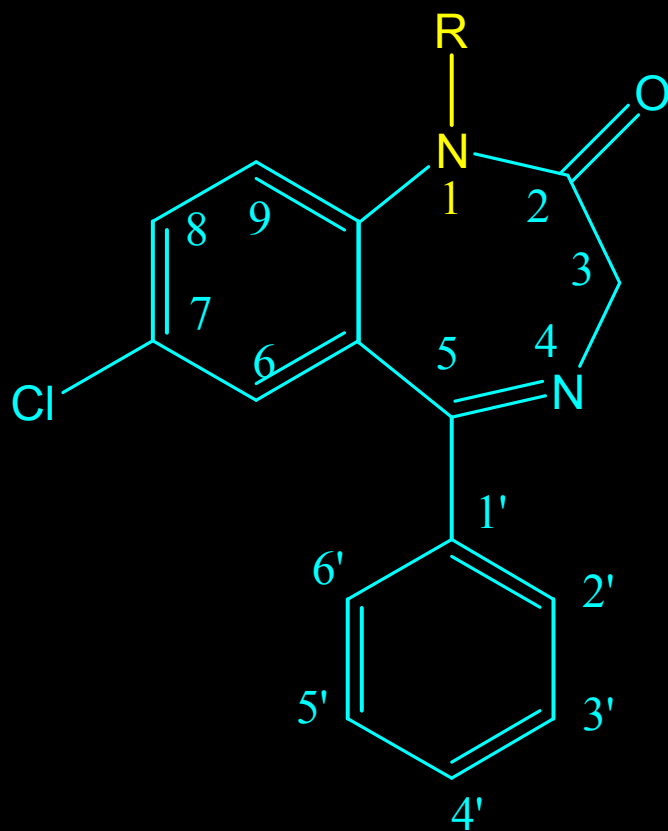
- Carbonila é importante
mas não essencial para
a atividade

Anel B

REA

Posição 1

- R substituinte deve ser pequeno



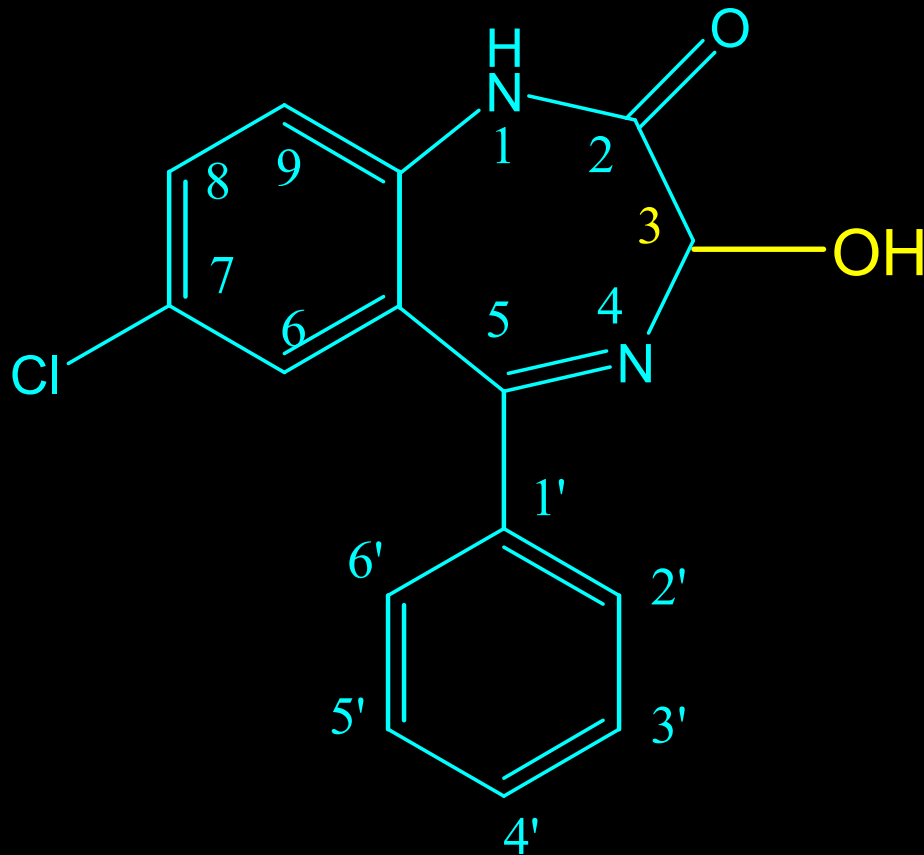
Diazepam R= Me

Atividade intrínseca: 1,0

Anel B

REA

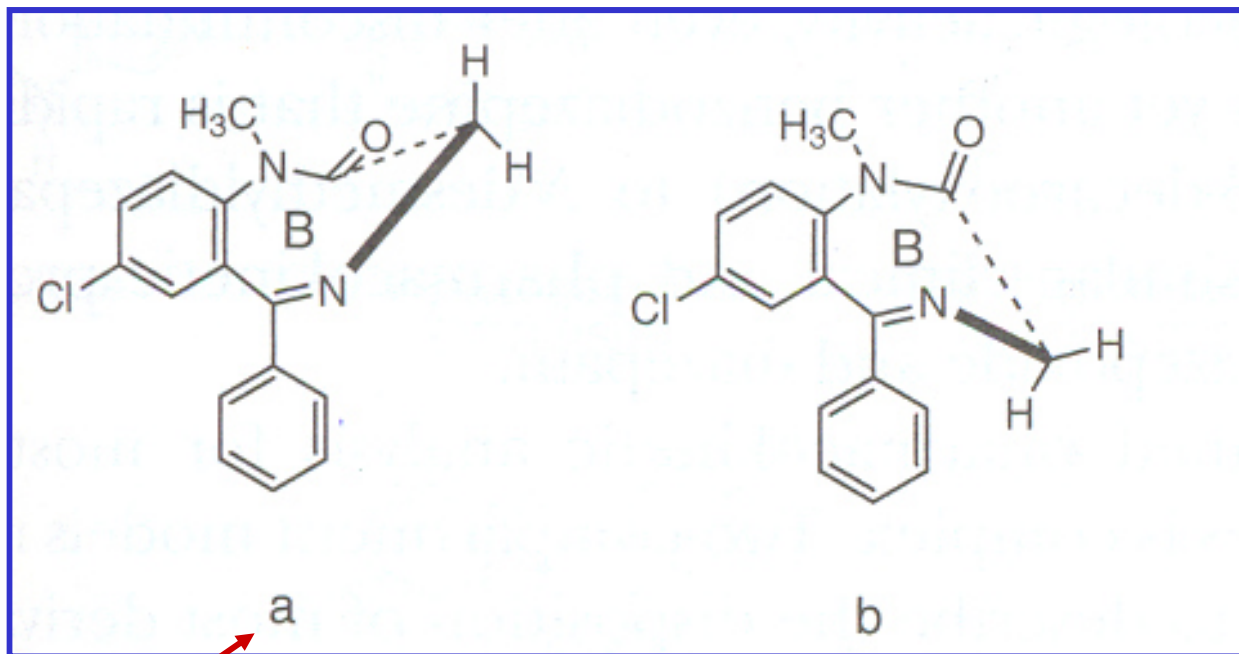
Posição 3



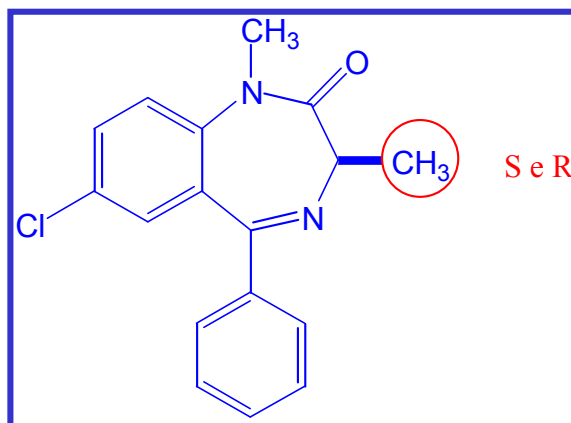
- Hidroxilação aumenta a hidrossolubilidade da molécula
- Um centro assimétrico é gerado, onde o isômero S é o mais ativo
- Compostos hidroxilados são metabolizados mais rapidamente

Oxazepam

Estereoquímica



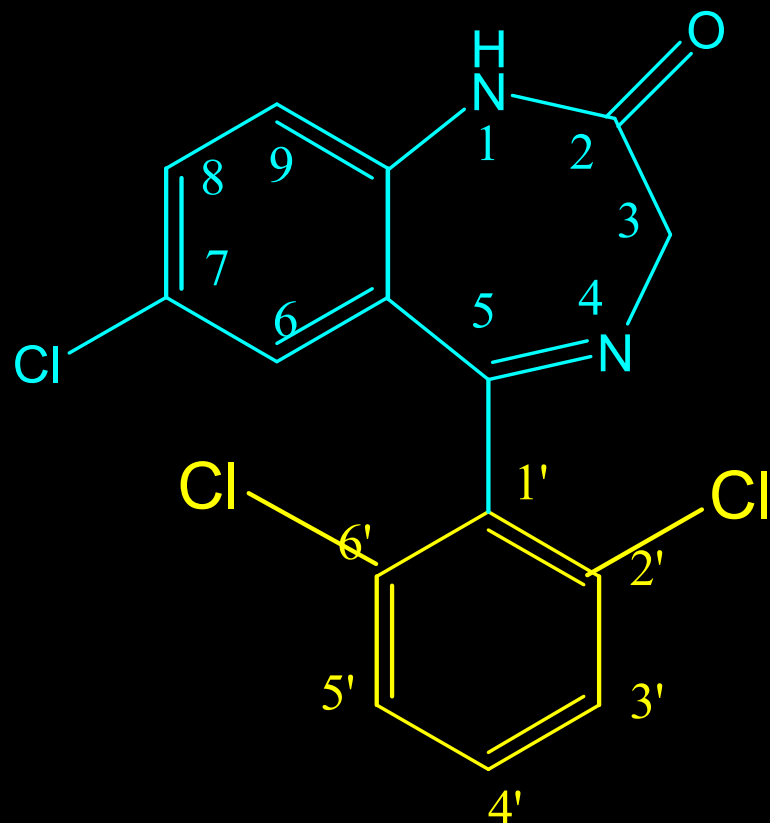
**Mais ativo:
isômero S-3-
metil-diazepan**



REA

Anel C

Posição 5

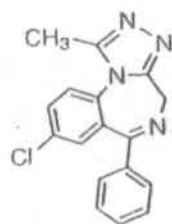


Clonazepam

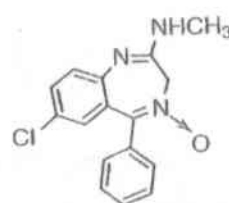
- Grupo fenil promove maior atividade

- No grupo 5-fenil: grupos eletrôn sacadores nas posições *orto* ou *di-orto* aumentam a atividade

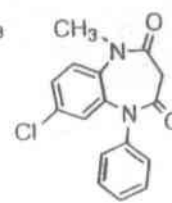
Estruturas de alguns BZD disponíveis comercialmente



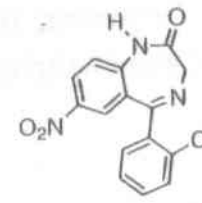
Alprazolam
(Xanax)



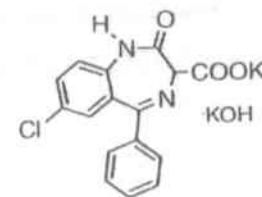
Chlordiazepoxide
(Librium)



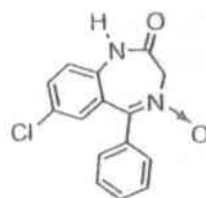
Clobazam



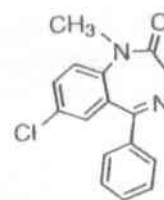
Clonazepam
(Klonopin)



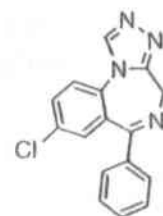
Clorazepate
(Tranxene)



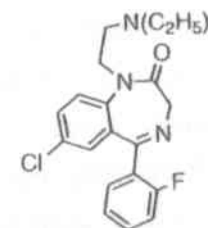
Demoxepam



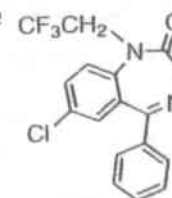
Diazepam
(Valium)



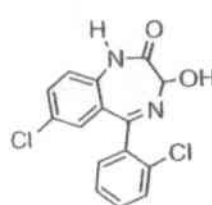
Estazolam



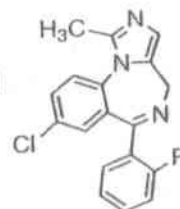
Flurazepam
(Dalmene)



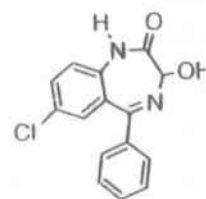
Halazepam
(Paxipam)



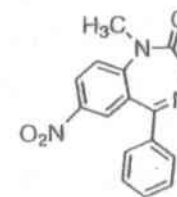
Lorazepam
(Ativan)



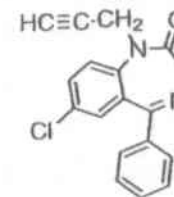
Midazolam
(Versed)



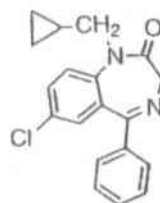
Oxazepam
(Serax)



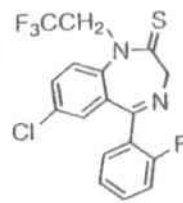
Nimetazepam



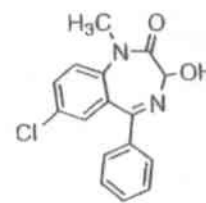
Pinazepam



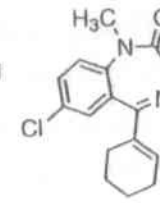
Prazepam
(Centrax)



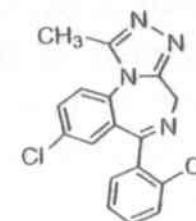
Quazepam
(Doral)



Temazepam
(Restoril)



Tetrazepam



Triazolam
(Halcion)

Em geral apresentam altos valores de logP

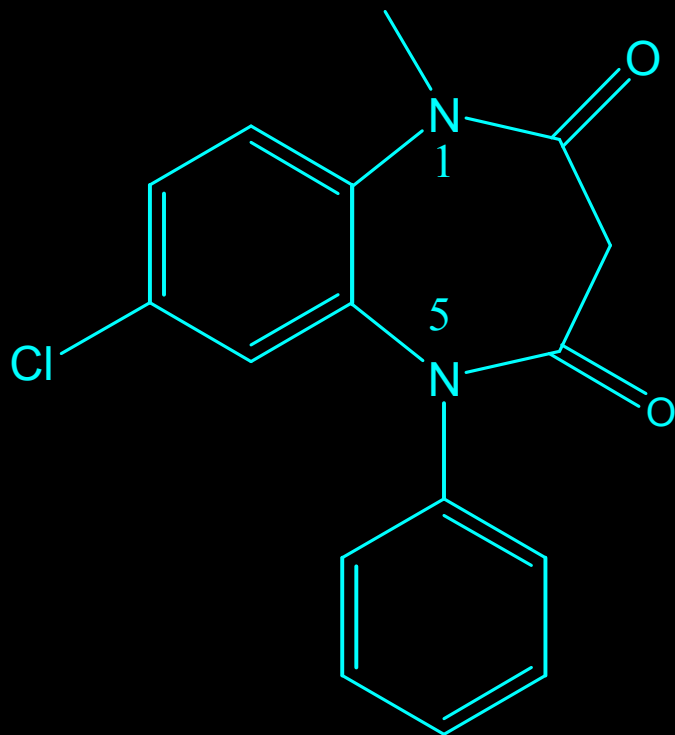
Outras modificações



-Substituição do anel benzênico pelo bioisóstero tiofeno

Clotiazepam

Outras modificações

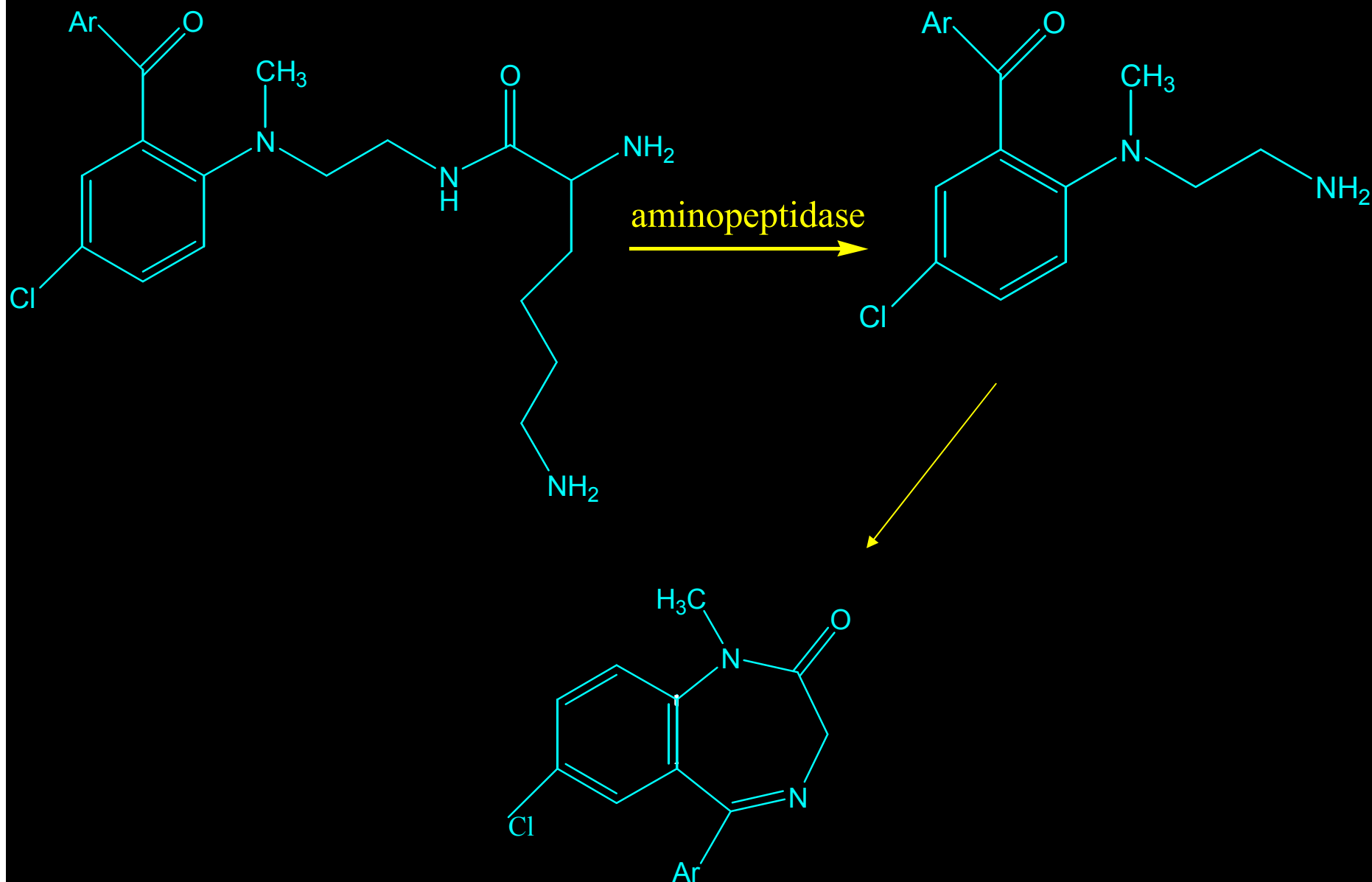


Clobazam

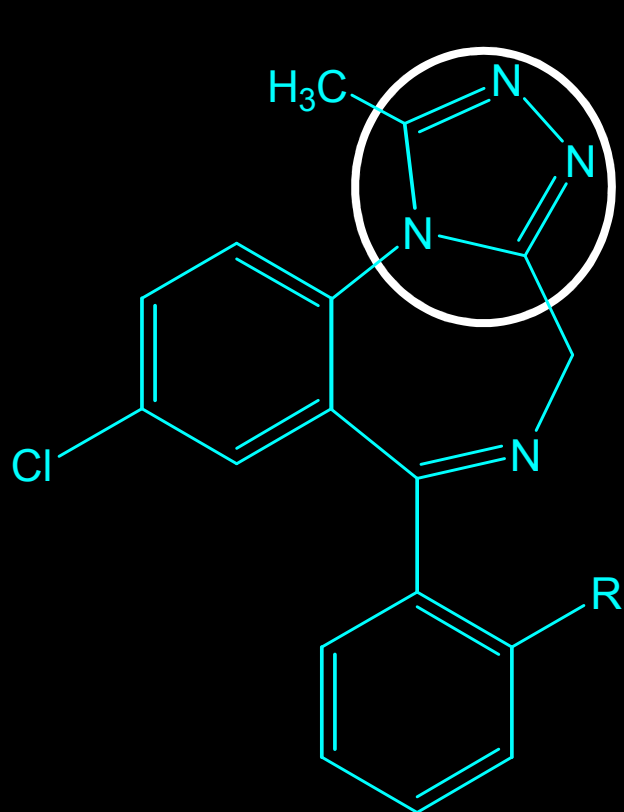
-Mudança do N do anel para a posição 5

→ 1,5 – benzodiazepínicos

AMIDAS COMO PRÓ-FÁRMACOS



DERIVADOS TRIAZOLOBENZODIAZEPÍNICOS



Anelação da ligação 1,2 do anel B

- Principais representantes: triazolam e alprazolam

Alprazolam:

- Efeitos com propriedades basicamente ansiolíticas (seletivo);

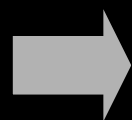
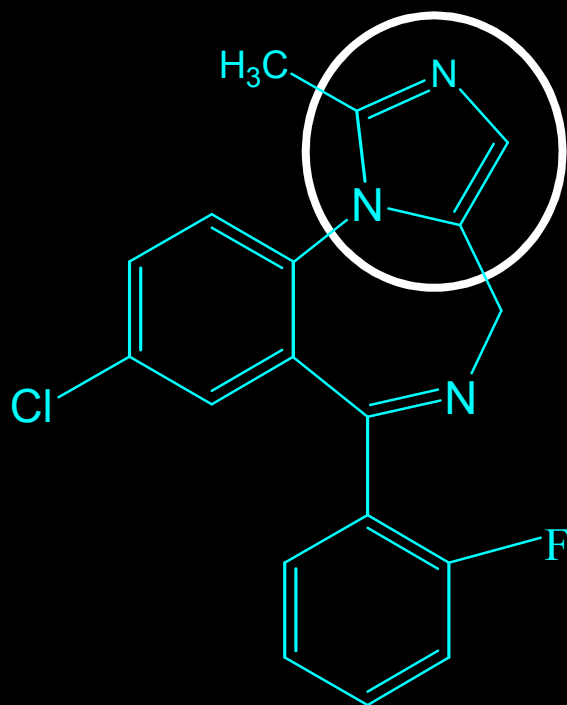
Triazolam:

- Hipnótico
- Retirado do mercado por levar ao suicídio

Alprazolam R= H

Triazolam R= Cl

DERIVADOS IMIDAZOLOBENZODIAZEPÍNICOS

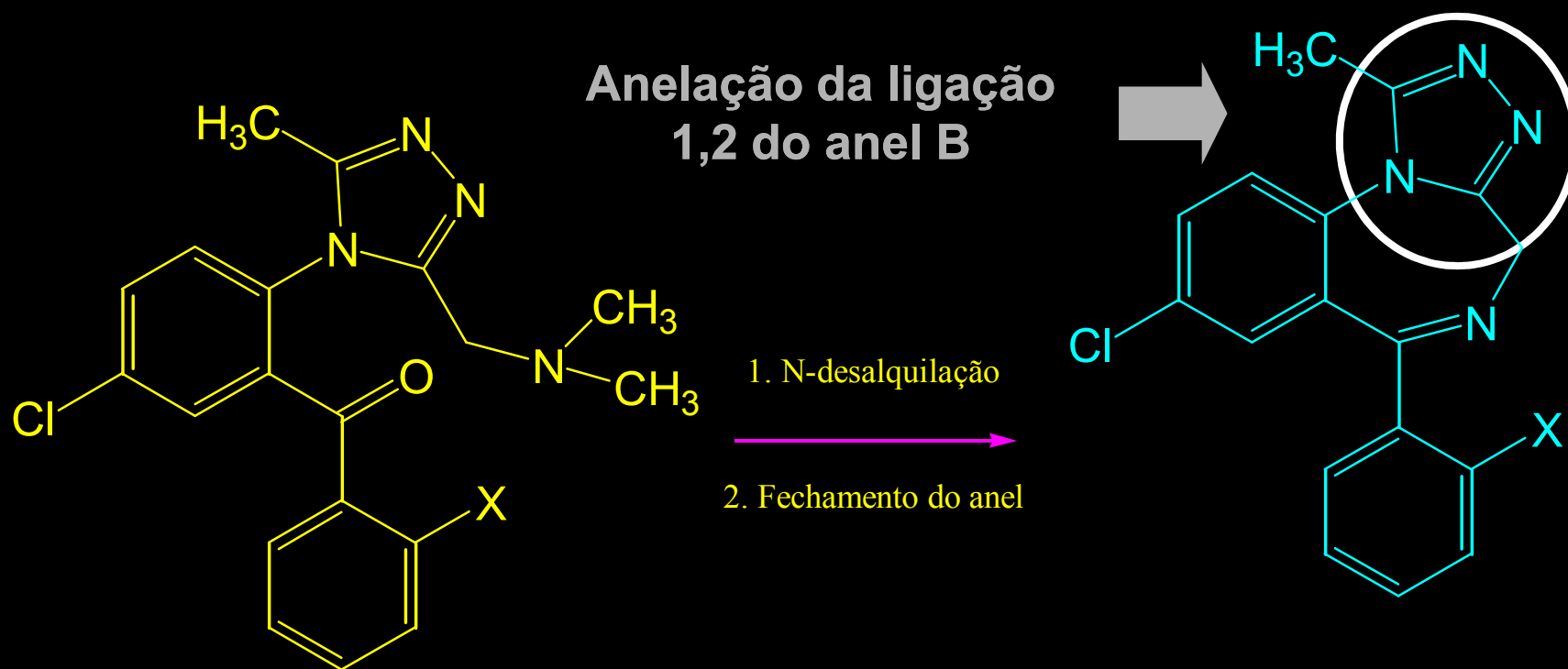


Anelação da ligação 1,2 do anel B

-Ainda é usado, mas apresenta
efeitos hipnóticos

Midazolam

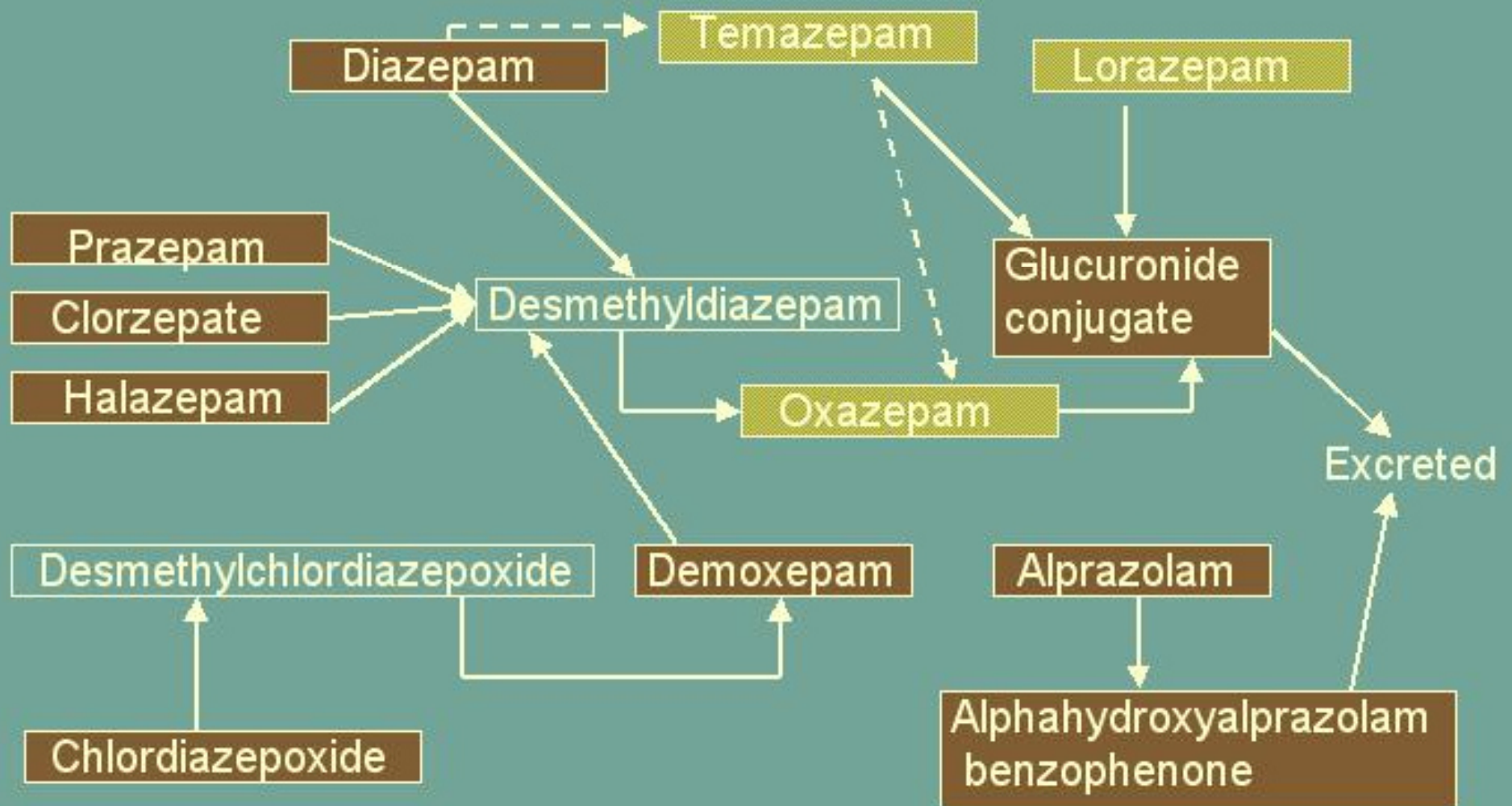
Pró-farmaco do sistema Triazolobenzodiazepínico



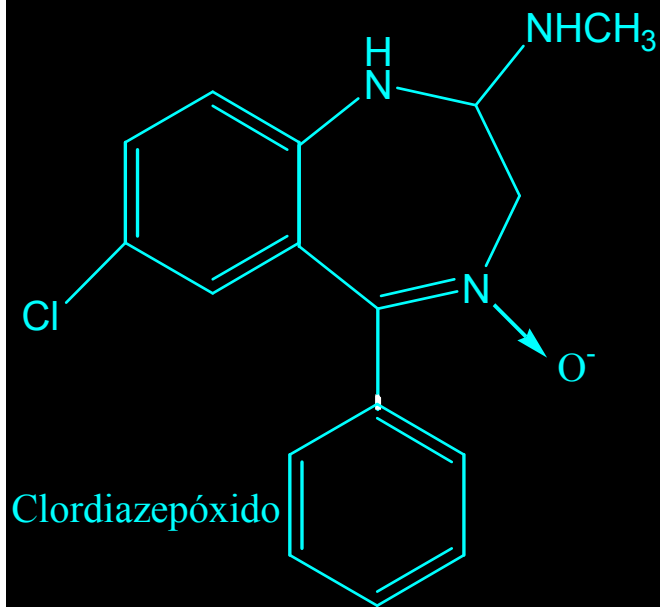
X = H Alprazolam

X = Cl Triazolam

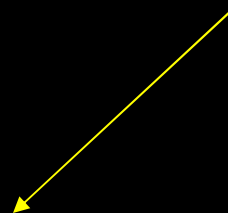
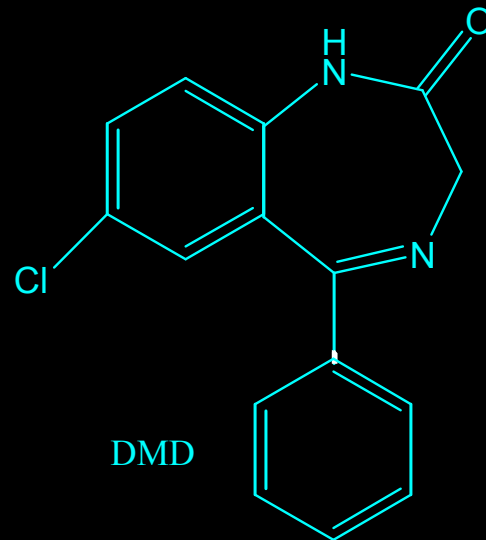
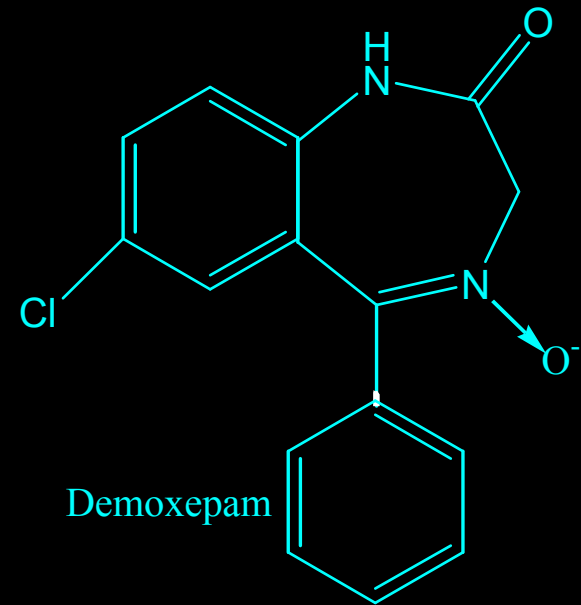
Metabolismo dos benzodiazepínicos



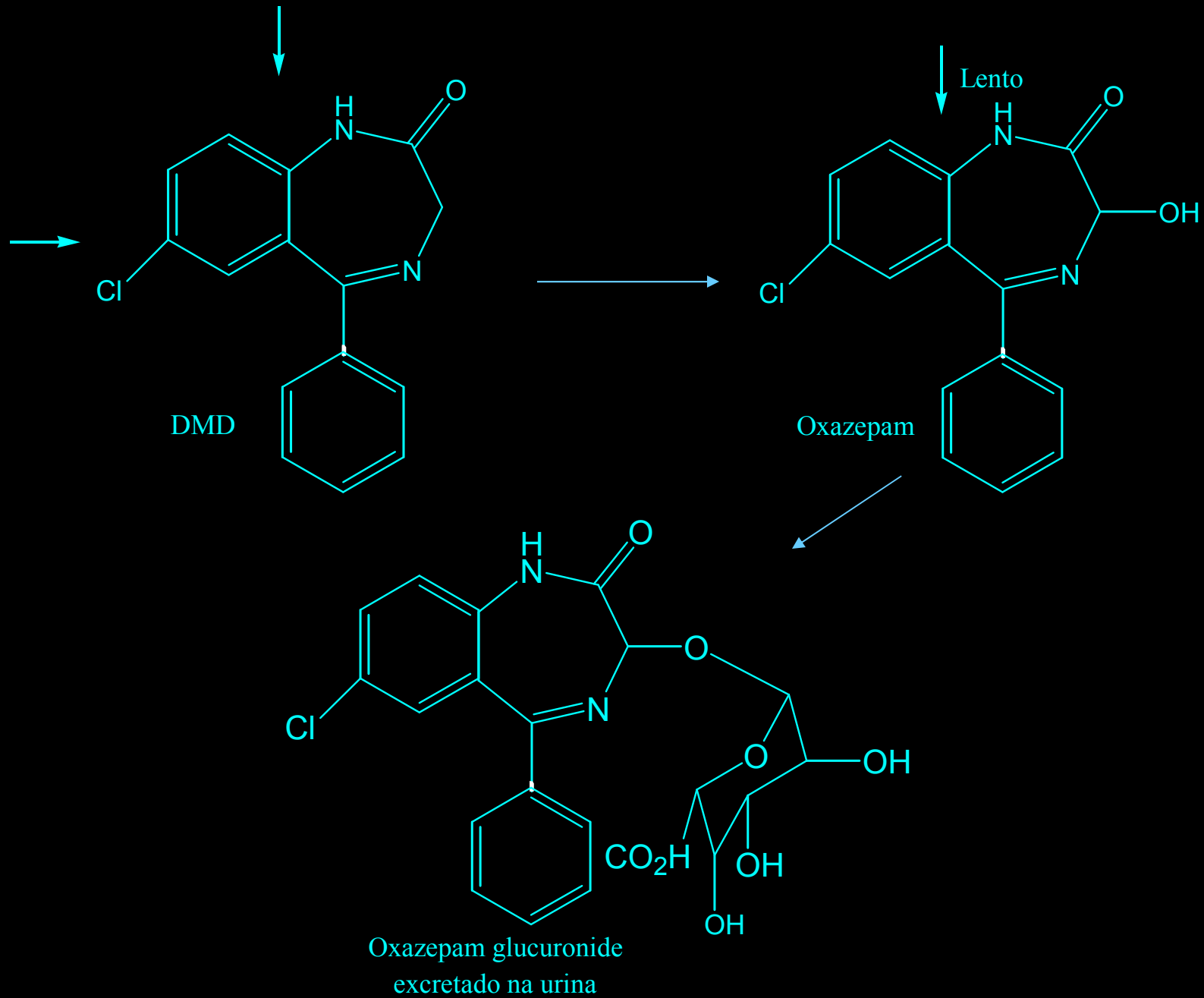
Metabolismo

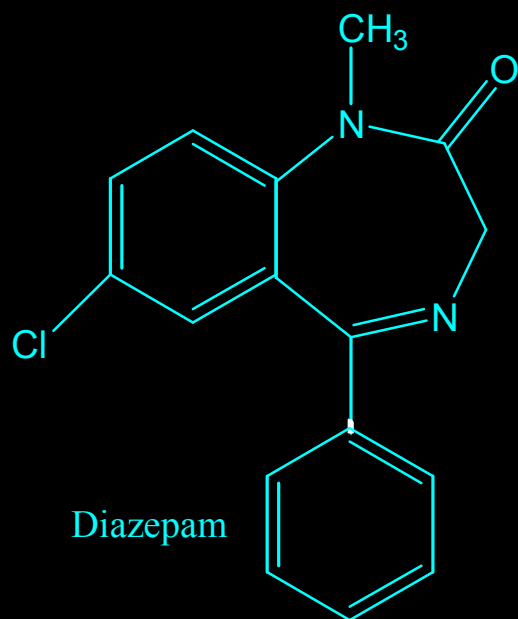


1- Demetilação
2- Desaminação Oxidativa



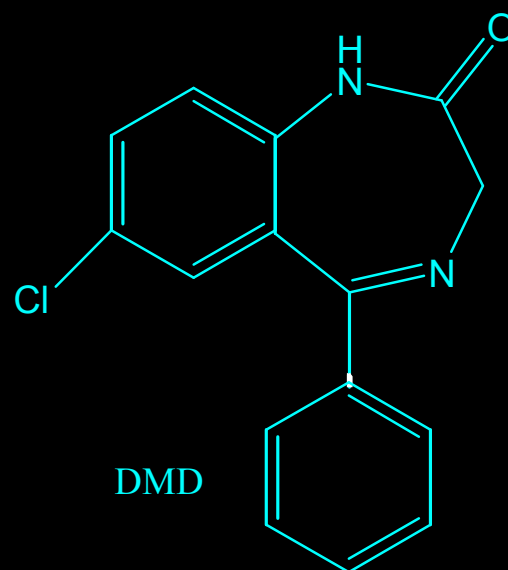
Diazepam, Prazepam,
Halazepam e Clorazepato



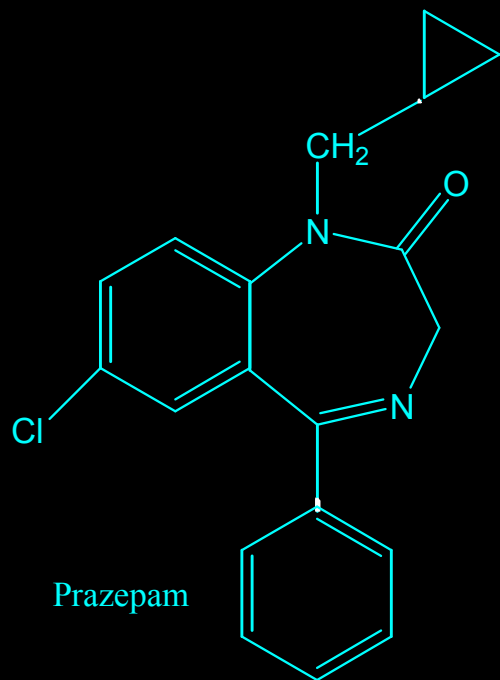


Diazepam

N-desmetilação

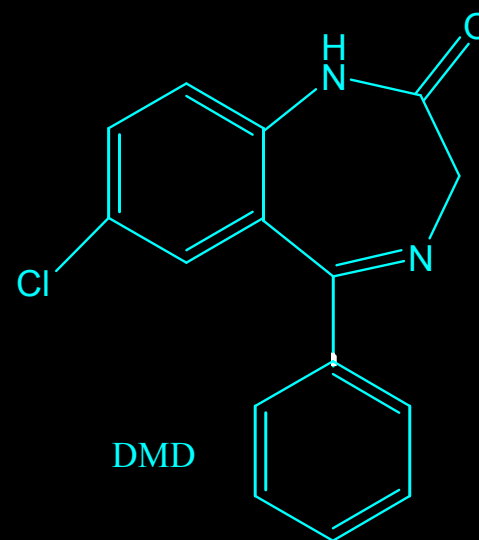


DMD



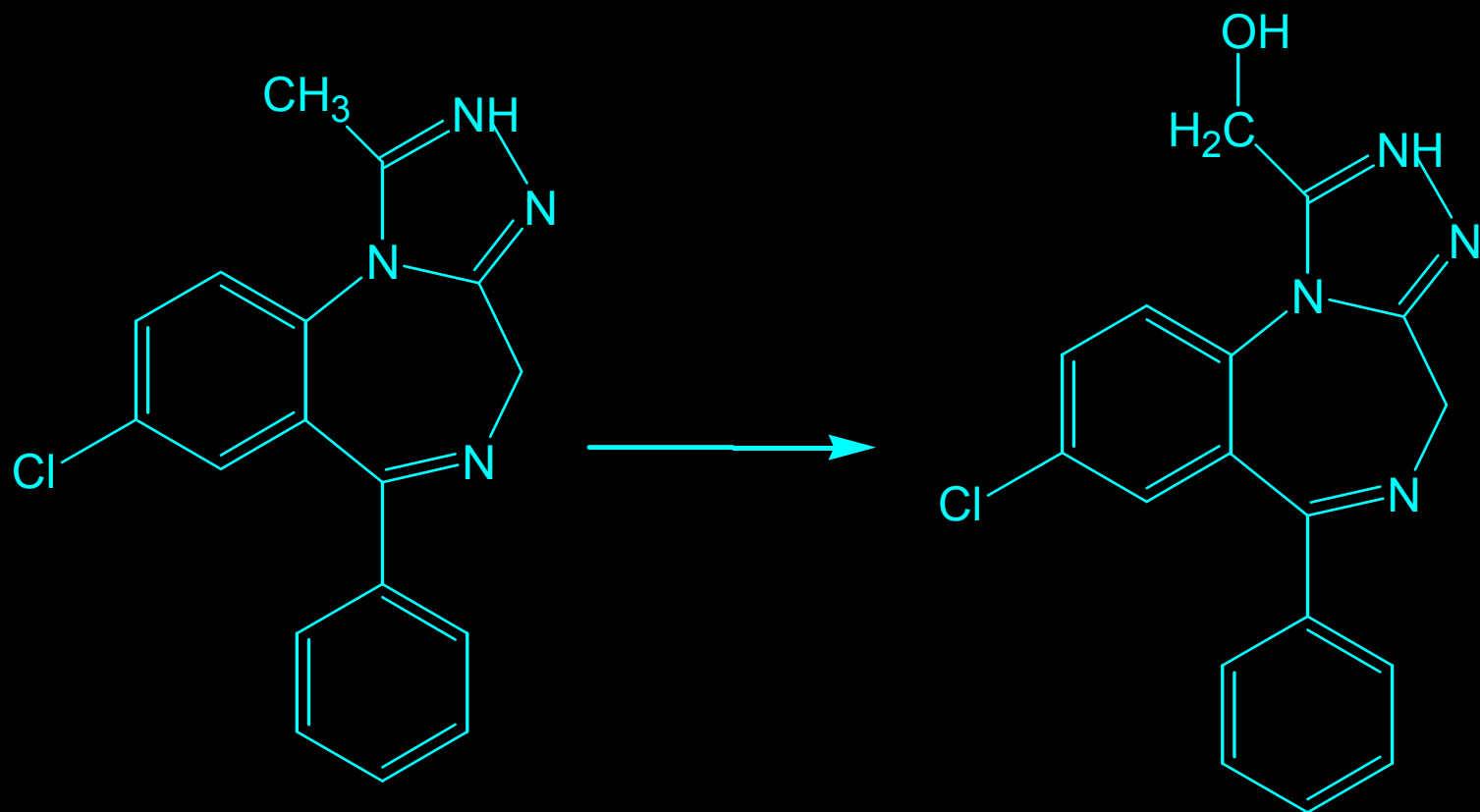
Prazepam

N-desalquilação

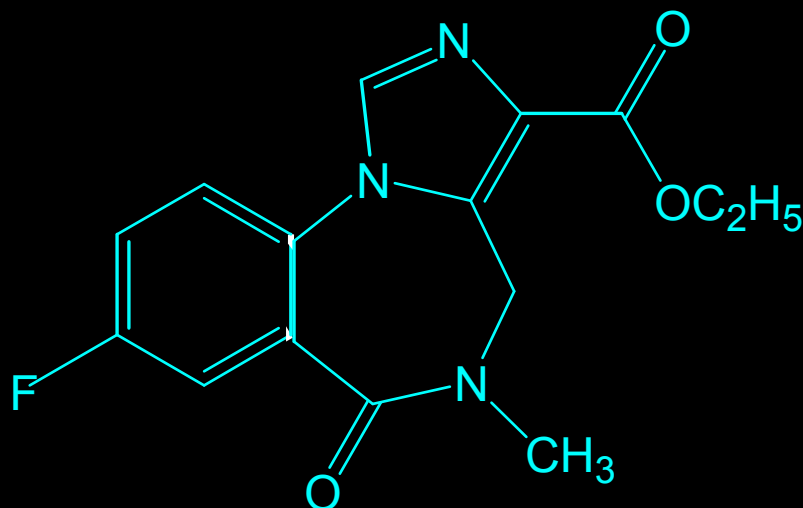


DMD

Alprazolam



ANTAGONISTA



Flumanezil

- Não apresenta grupo fenil na posição 5;
- Utilizado como antídoto para intoxicação por BZDs, bem como por agonistas parciais.

Atividade intrínseca: 0