

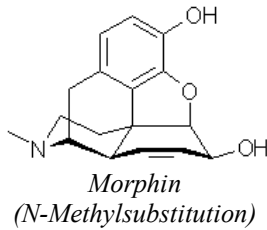
Pharmazeutische Chemie

Teil 7

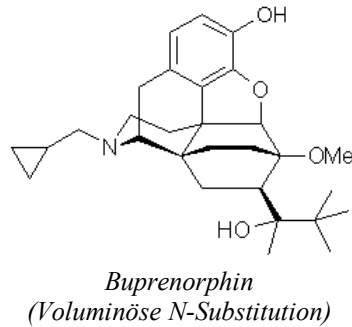
Opioide Analgetika

Morphin-Derivate

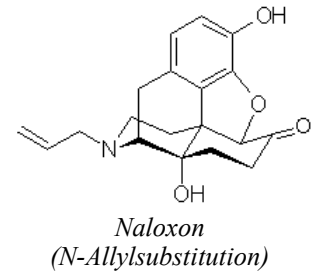
- *Agonisten*



- *Partielle Agonisten*

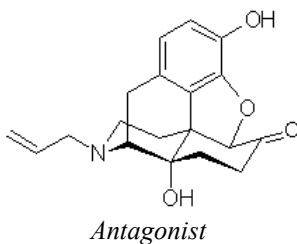


- *Antagonisten*

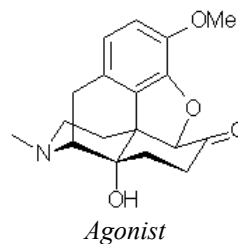


- Die Wirkung der Opiode kann durch eine „axiale“ Hydroxygruppe noch verstärkt werden.

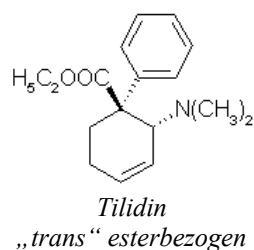
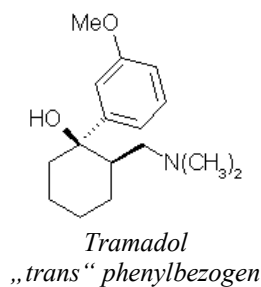
- *Naloxon*



- *Oxycodon*



- Um den Mißbrauch der Opioidanalgetika zu verhindern eignen sich Kombinationen von Antagonisten mit hohem *first-pass*-Effekt mit oral verfügbaren Agonisten. So zum Beispiel die fixe Kombination von Tilidin und Naloxon. Im Falle einer intravenösen Applikation verhindert Naloxon das schnelle Anfluten, wird das Präparat hingegen oral verabreicht wird Naloxon fast vollständig metabolisiert und die agonistische Wirkung des Tilidins kommt zum Tragen.
- Die stereochemische Bezeichnung *trans* ist in jedem Fall von den Bezugssubstituenten abhängig.



- Entgegen der Lehrmeinung, dass wirksame Opiode einen tertiären Stickstoff enthalten müssen, sind Nor- und Dinormethadon *aktive* Metaboliten des Methadons.

Neuroleptika

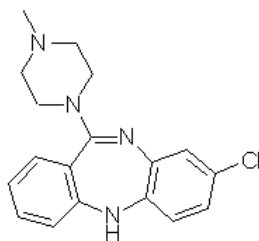
Phenothiazine

	Tägliche Dosis [mg]	Halbwertszeit [h]
Promazin	100 – 400	20 – 25
Chlorpromazin	150 – 300	15 – 30
Triflupromazin	10 – 50	6
Alimemazin	15 – 50	8
Levomepromazin	50 – 300	17
Perazin	50 – 300	8 – 16
Perphenazin	12 – 24	8 – 12
Fluphenazin	2 – 10	15 – 20
		Fluphenazindecanoat: 80 (s.c., wöchl. Depot)

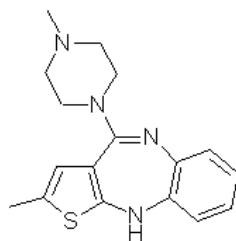
- Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass neben der typischen C3-Seitenkette auch eine C4-Seitenkette zu wirksamen Verbindungen führt. Alle Phenothiazine sind Antagonisten an dopaminergen Rezeptoren und führen daher zu extrapyramidalmotorischen Störungen, wie sie auch bei Morbus Parkinson beobachtet werden.

Dibenzodiazepine und Dibenzothiazepine

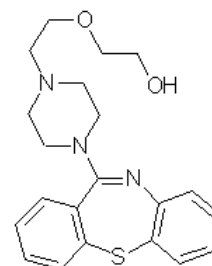
Clozapin



Olanzapin



Quetiapin



- Die Verbesserung der Blutbilddiagnostik erlaubte 1990 die Wiedereinführung des Clozapins, das 1985 wegen schwerwiegender Fälle von Agranulocytose vom Markt genommen worden war. Clozapin wird über CYP1A2 verstoffwechselt und muß bei Rauchern höher dosiert werden, da dieses Isoenzym hier induziert wird.
- Olanzapin hat eine höhere Bioverfügbarkeit und keinerlei Einfluß auf das blutbildende System. Quetiapin soll laut Hersteller keine extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen besitzen, wird aber intensiv von CYP3A4 verstoffwechselt, weshalb eine Komedikation mit CYP3A4-Induktoren kontraindiziert ist.

Salicylamidderivate

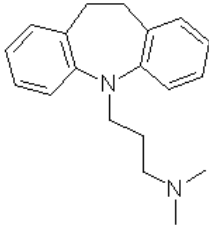
- Sulpirid, das in geringer Dosierung aufgrund der Hemmung präsynaptischer D₂-Rezeptoren bei leichten Depressionen und Antriebsstörungen zum Einsatz kommt, entfaltet bei höherer Dosierung seine neuroleptische Wirkung durch Hemmung prä- und postsynaptischer D₂-Rezeptoren.
- Das vielfach zur Erklärung des Wirkmechanismus benutzte *Konzept der lockeren Bindung* erscheint in sich nicht schlüssig. Da die die lockere Bindung symbolisierenden K_a-Werte große Werte annehmen müssen, muss bei diffusionskontrolliertem K_{on} der zugehörige K_{off}-Wert klein sein, was einer lockeren Bindung widerspricht.



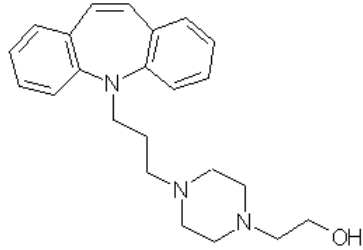
Antidepressiva

Tricyclische Antidepressiva

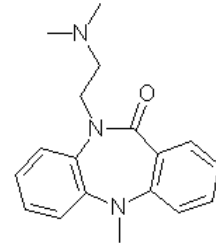
Imipramin



Opipramol



Dibenzepin



- Neuere Wirkstoffe wie Opipramol zeigen, dass nicht allein der Winkel zwischen den beiden annelierten Benzenringen für die antidepressive ($\varphi \uparrow$) respektive neuroleptische ($\varphi \downarrow$) Wirkung verantwortlich ist. Während ein Substitution in Position 1 (bspw. Imipramin) eine C3-Seitenkette erfordert, muss bei Substitution in Position 5/6 (bspw. Dibenzepin) eine C2-Seitenkette eingeführt werden um eine Überlagerung der Strukturen zu ermöglichen.