

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

Антагонисти адренергичких рецептора

Шеста недеља наставе

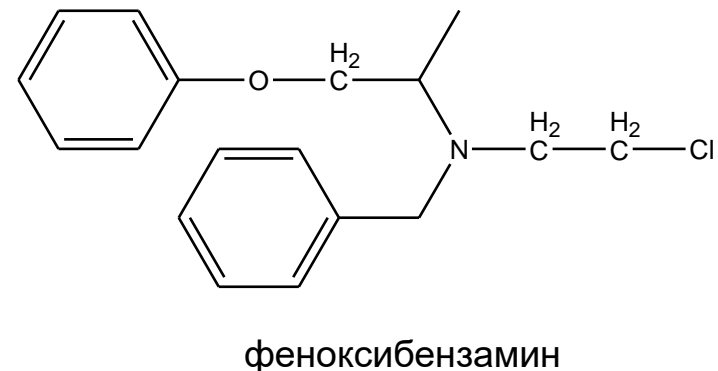
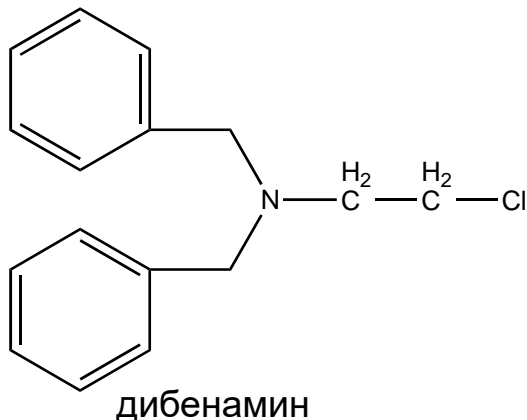
Антагонисти адренергичких α -рецептора

У групи антагониста адренергичких α -рецептора разликују се:

1. неселективни (иреверзибилни) анатагонисти адренергичких α -рецептора:
 - ⇒ дибенамин и феноксibenзамин
2. неселективни антагонисти адренергичких α -рецептора:
 - ⇒ толазолин и фентоламин
3. селективни антагонисти адренергичких α_1 -рецептора –
 - ⇒ **а) хиназолини**: празосин, тетразосин, доксазосин и алфузосин
 - ⇒ **б) нехиназолини**: тамулосин и силодосин
4. селективни антагонисти α_2 -адренергичких рецептора:
 - ⇒ јохимбин, коринантин и миртазапин

Неселективни (иреверзибилни) антагонисти адренергичких α -рецептора

- Молекули лекова који припадају овој класи су **дибенамин** и **феноксибензамин**. У својој структури садрже β -халоалкил амин који има способност да алкилује α -рецепторе, при чему долази до њихове иреверзибилне блокаде.
- Дибенамин је прототип ове класе једињења, а феноксибензамин се и данас користи у пракси у ограниченом степену.

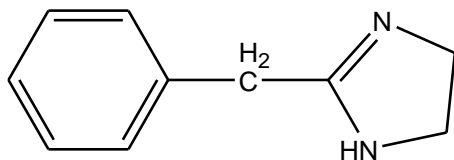


Неселективни (иреверзибилни) антагонисти адренергичких α -рецептора

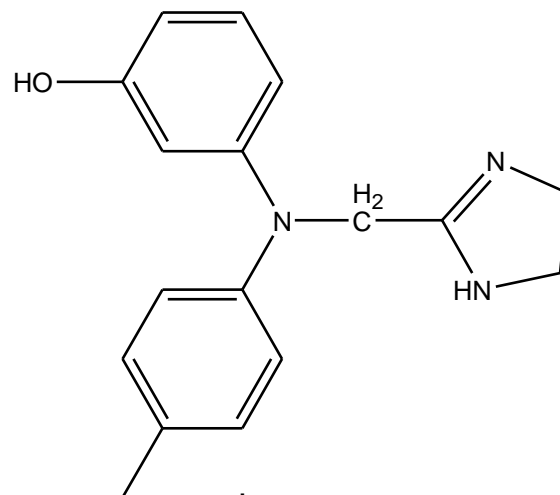
- Први корак у деловању ових лекова подразумева формирање интермедијера - азиридијум јона (етилен-иминијум јон). Позитивно наелектрисан азиридијум јон је електрофил који интерагује са нуклеофилном групом на α -рецептору, при чему настаје ковалентна веза.
- Ови лекови не само да доводе до иреверзибилне инхибиције α -рецептора, већ се везују и за биомолекуле у *in vivo* окружењу испољавајући токсичне ефекте.
- Индикације за примену феноксифензамина су:
 - хипертензија индукована феохромоцитомом,
 - синдром хипоплазије леве коморе.

Неселективни антагонисти адренергичких α -рецептора

- **Толазолин** и **фентоламин** су потентни имидазолински, неселективни антагонисти адренергичких α -рецептора са антихипертензивним дејством.
- Ови лекови у одређеном проценту интерагују са хистаминским, адренергичким и холинергичким рецепторима.



толазолин



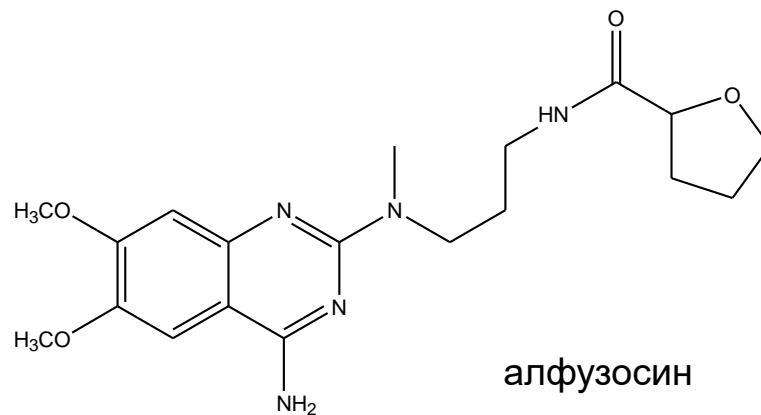
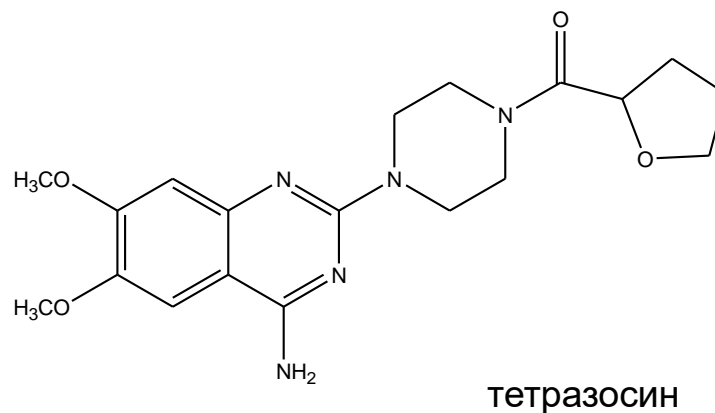
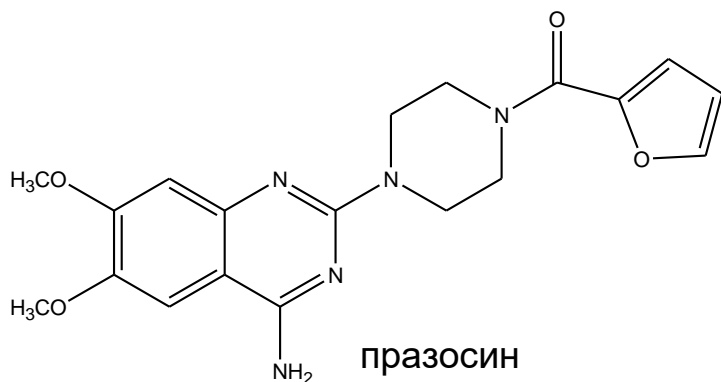
фентоламин

Неселективни антагонисти адренергичких α -рецептора

- Толазолин је структурно сличан имидазолинским α_1 -агонистима (нафазолину и ксилометазолину), али не поседује липофилни супституент који је неопходан за агонистички ефекат.
- Функционалне групе везане за имидазолински прстен диктирају да ли ће молекул бити агониста или антагониста.
- Фентоламин је индикуван за лечење Рејноовог синдрома, периферног вазоспазма, а користи се и за превенцију/контролу хипертензивних криза код пацијената са феохромоцитомом.
- Толазолин се користи за лечење перзистентне пулмонарне хипертензије код новорођенчади
- Због великог броја нежељених ефеката терапијска примена ових лекова је ограничена.

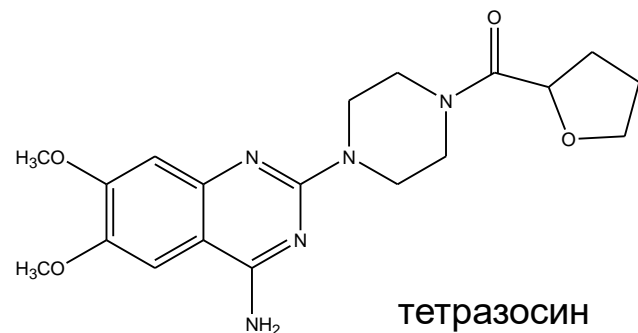
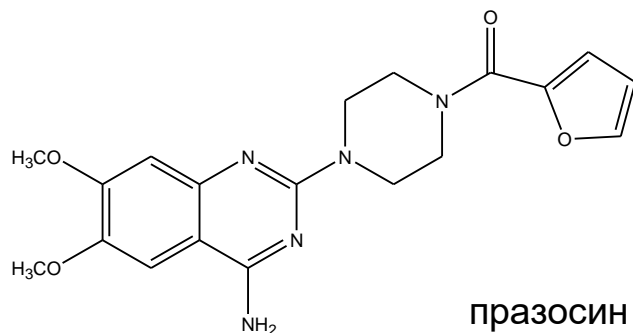
Селективни антагонисти адренергичких α_1 -рецептора - хиназолини

⇒ У терапијски значајне хиназолинске (хиноксалинске) селективне антагонисте адренергичких α -рецептора убрајају се: празосин, тетразосин, доксазосин и алфузосин.



Селективни антагонисти адренергичких α_1 -рецептора - хиназолини

- Празосин, тетразосин, доксazosин у структури садрже 4-амино-6,7-диметокси-хиназолински прстен (циклус) директно спојен са пиперазинским прстеном, док алфузосин уместо пиперазина садржи пропилен-диамино-групу (отворен пиперазински прстен).
- Разлике у погледу хетероцикличне ацил-групе везане за други атом азота у пиперазину или пропил-ланцу одговорне су за различите фармакокинетичке особине.
 - Тетразосин има дуже дејство од празосина јер је заменом фуранског прстена (празосин) тетраhydroфуранским прстеном (тетразосин) смањен степен метаболичке конверзије.



Селективни антагонисти адренергичких α_1 -рецептора - хиназолини

- Празосин, тетразосин и доксazosин остварују антихипертензивно дејство, а уз то тетразосин и доксazosин делују антагонистички на адренергичке α -рецепторе у простати и користе за лечење бенигне хиперплазије простате.
- Са друге стране, алфузосин се користи за лечење бенигне хиперплазије простате, али се не користи се у терапији хипертензије.

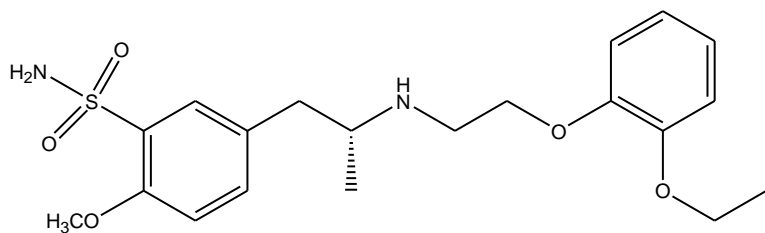
Селективни антагонисти адренергичких α_1 -рецептора - хиназолини - SAR

- Структурно ова класа једињења се састоји из три основне компоненте: хиназолинског прстена, пиперазинског прстена и ацил супституента.
- За афинитет према α_1 -адренергичким рецепторима од великог значаја је 4-амино група на хиназолинском прстену.
- Пиперазинска група која је везана за хиназолински прстен није од кључног значаја тако да ова група може бити замењена другим хетероциклом без губитка афинитета према рецепторима.

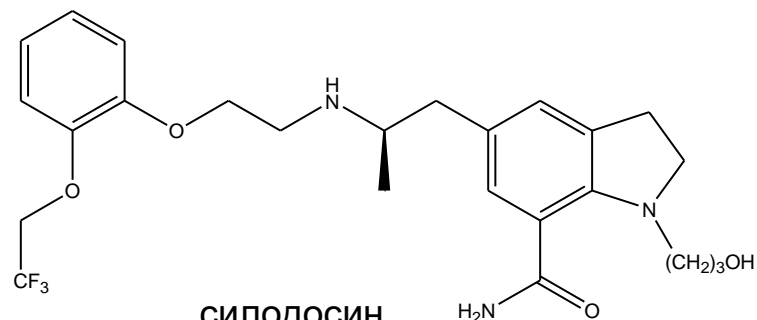


Селективни антагонисти адренергичких α_1 -рецептора - нехиназолини

- У терапијски значајне нехиназолинске селективне анатагонисте адренергичких α -рецептора спадају: тамулосин и силодосин.
- Тамсулосин и силодосин су новији антагонисти селелективни према адренергичким α_1 -рецепторима, при чему је силодосин најселективнији према α_{1A} рецепторима који се налазе у простати.
- Заједно са алфузосином се издвајају као лекови првог избора за лечење бенигне хиперплазије простате и не користе се у терапији хипертензије.



тамсулосин



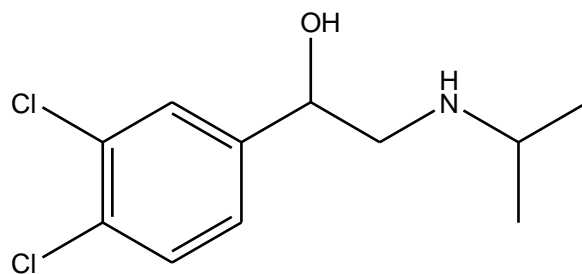
СИЛОДОСИН

Антагонисти адренергичких β -рецептора

1. Неселективни антагонисти β -рецептора:
 - ⇒ пропранолол, картеолол, тимолол, левобунолол, метипранолол, надолол, пенбуталол, пиндолол и соталол
2. Селективни антагонисти β_1 -рецептора:
 - ⇒ ацебуталол, атенолол, бетаксолол, есмолол, метопролол, бисопролол, небиволол
3. Мешовити антагонисти адренергичких α/β -рецептора:
 - ⇒ лабеталол и карведилол

Антагонисти адренергичких β -рецептора

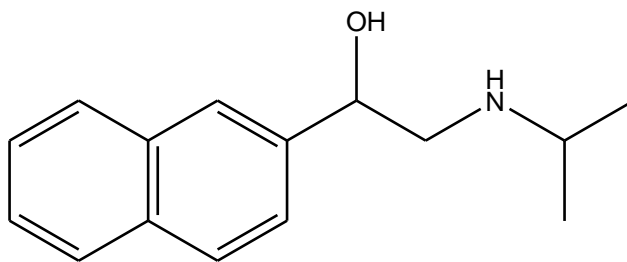
- Дихлороизопротенерол, дериват изопротенерола, је изведен педесетих година прошлог века тако што су хидроксилне групе катехолског прстена у позицијама C3' и C4' замењене јонима хлора.
- Поред тога што изазива антагонистичку активност, утврђено је да дихлороизопротенерол изазива и парцијалну агонистичку активност.
- Дихлороизопротенерол није терапијски значајан али је послужио као основа за добијање клинички ефикасног пронеталола.



дихлороизопротеренол

Антагонисти адренергичких β -рецептора

- Пронеталол је добијен заменом 3,4-дихлоро-супституента угљоводоничним мостом при чему је добијен нафтил-етаноламин.
- Пронеталол је убрзо повучен из употребе, јер је на анималним моделима примећено да може да изазове тумор тимуса.



пронеталол

Антагонисти адренергичких β -рецептора

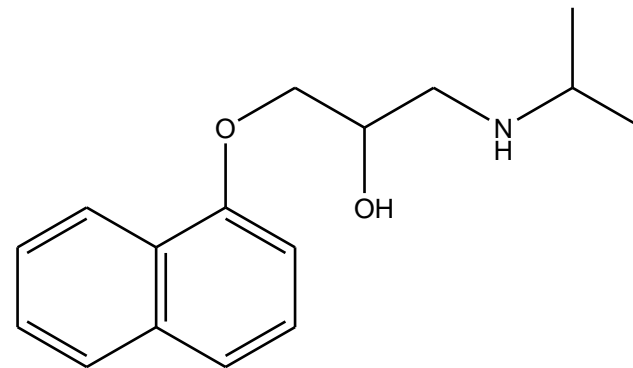
- Најзначајније откриће у дизајну β -антагониста је увођење оксиметиленског моста у арил-етаноламинску структуру пронеталола при чему је изведен први терапијски значајан β -антагониста пропранолол (арилокси-пропаноламин).
- За разлику од позиције претходног бочног ланца (у пронеталолу C2), код пропранолола оксиметиленски мост је уведен у положај C1.
- Арилокси-пропаноламини су потентнији β -антагонисти од одговарајућих арил-етаноламина.
- Највећи број терапијски значајних β -антагониста су деривати арил-окси-пропаноламина.



пропранолол

Антагонисти адренергичких β -рецептора

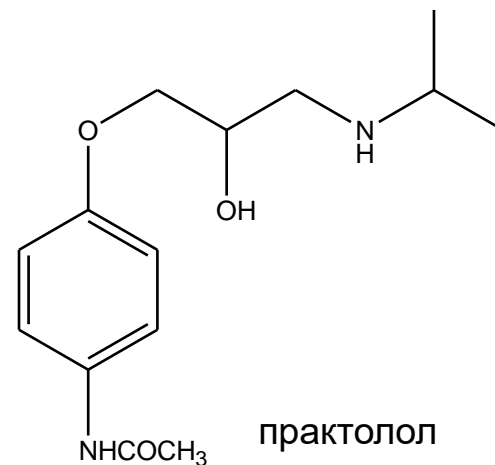
- Првобитно се сматрало да продужетак бочног ланца арилокси-пропаноламина негативно утиче на везивање за рецептор, али је касније утврђено да овај бочни ланац заузима одговарајућу конформацијују који омогућава уклапање са рецептором.
- Такође, сматрало се да је оксиметиленски мост пропранолола одговоран за антагонистичку активност према β -адренергичким рецепторима, али је касније утврђено да је ова група присутна у структури бројних β -адренергичких агониста.
- Данас се зна да је за антагонистичку активност одговорна врста ароматичног прстена, као и супституенти присутни на овом прстену. Арил група има значајну улогу и у апсорпцији, екскрецији и метаболизму β -антагноста.



пропранолол

Антагонисти адренергичких β -рецептора

- Природа ароматичног прстена утиче и на селективност према β_1 -рецепторима.
- Једна од основних одлика кардиоселективних β -антагониста је присуство супституента у *пара*-положају, а одсуство супституента у *мета*-положају.
- Пример за овакав дизајн је управо практолол, који је био први кардиоселективни β_1 -антагониста који се користио код људи.
- Овај лек је у већини земаља повучен због нежељених ефеката.

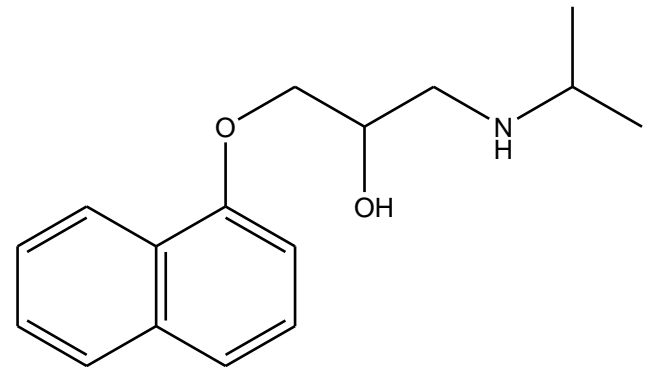


Антагонисти адренергичких β -рецептора

- Слично као и код β -агониста и код β -антагониста арилокси-пропаноламинског типа за amino групу у бочном ланцу су директно везане *терц*-бутил или изопропил група.
- За оптималну активност неопходно је присуство секундарног амина.
- Код арил-етаноламинских адренергичких агониста угљеник за који је везана хидроксилна група у бочном ланцу мора да има *R*-апсолутну конфигурацију како би се омогућила максимална активност, док је код β -антагониста ситуација супротна, тј. овај угљеник мора да има *S*-апсолутну конфигурацију.

Неселективни антагонисти β -рецептора

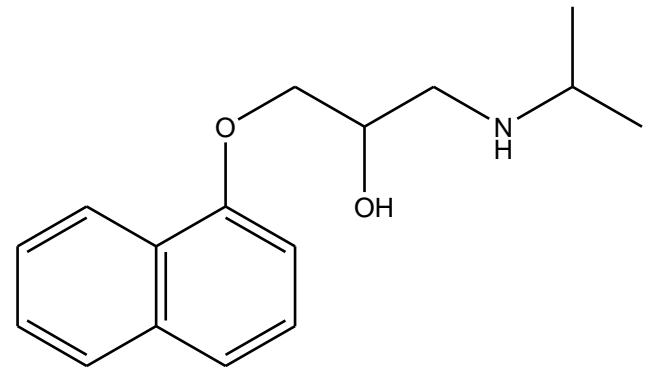
- Пропранолол је првенствено изведен за лечење ангине пекторис, а касније је испитиван у клиничким студијама као антиаритмик. У току испитивања његовог антиангиналног потенцијала утврђено је да поседује антихипертензивни потенцијал, па се од тада користи и за лечење хипертензије.
- Најлипофилнији је од свих β -антагониста ($\log P = 3,1$), па пролази кроз крвно-моздану баријеру боље од осталих лекова из ове групе (нпр.: атенолол - $\log P = 0,10$; надолол - $\log P = 1,29$).



пропранолол

Неселективни антагонисти β -рецептора

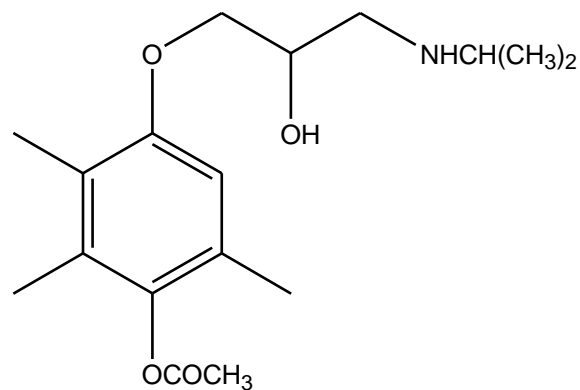
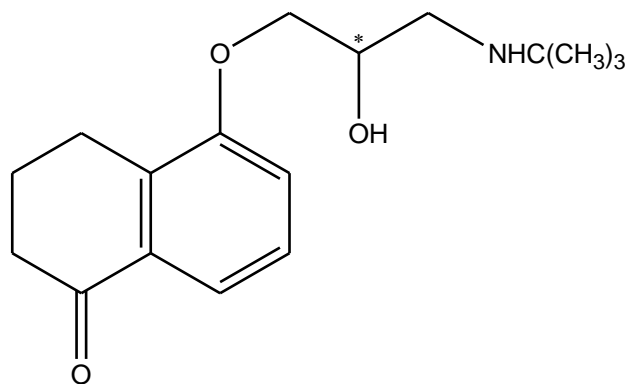
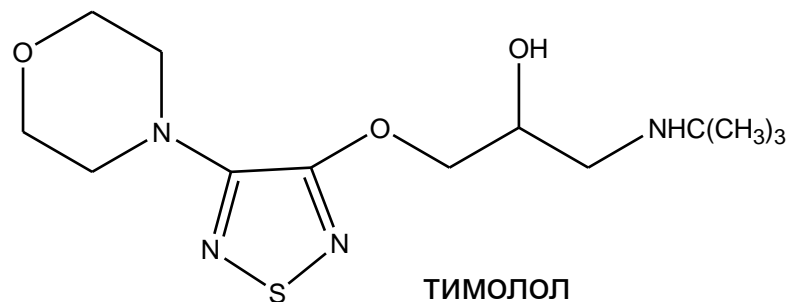
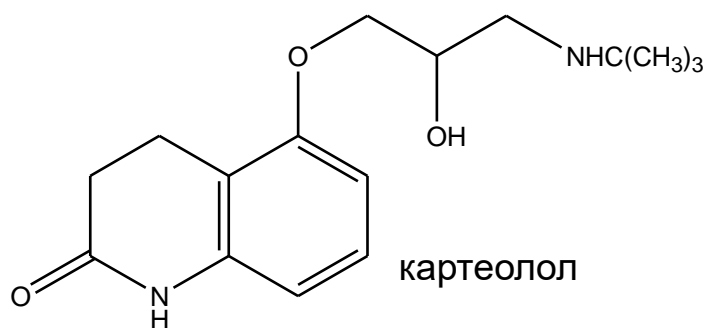
- Због веће липофилности пропранолол изазива нежељене ефекте на нивоу ЦНС-а (конфузија, депресија и вртоглавица).
- Липофилнији лекови се примарно елиминишу путем јетре, тако да се њихова доза мора подешавати код пацијаната са болестима јетре. Са друге стране, мање липофилни лекови се примарно елиминишу путем бубрега, па је неопходно подешавати њихове дозе код пацијената са болестима бубрега.



пропранолол

Неселективни антагонисти β -рецептора

- Представници неселективних антагониста β -рецептора су артеолол, тимолол, левобунолол и метипранолол који се користе у терапији глаукома.

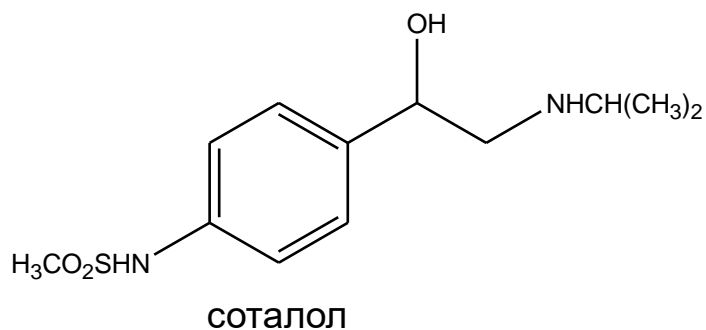


Неселективни антагонисти β -рецептора

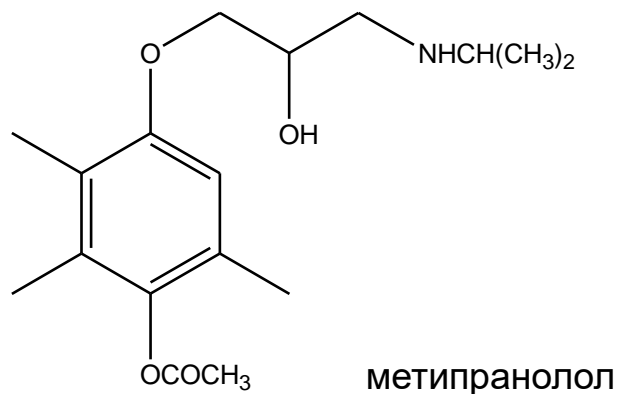
- Ови лекови блокирају β_2 -рецепторе у цилијарном телу ока и на тај начин смањују количину очне воде чиме се последично снижава интраокуларни притисак. Њихова главна предност у односу на друге лекове који се користе у терапији глаукома је што не утичу на акомодацију и величину зенице.
- Иако се примењују локално, апсорбују се у системску циркулацију, а код пацијената са болестима плућа могу изазвати нежељене ефекте као што су брадикардија и акутни бронхоспазам.

Неселективни антагонисти β_1 -рецептора

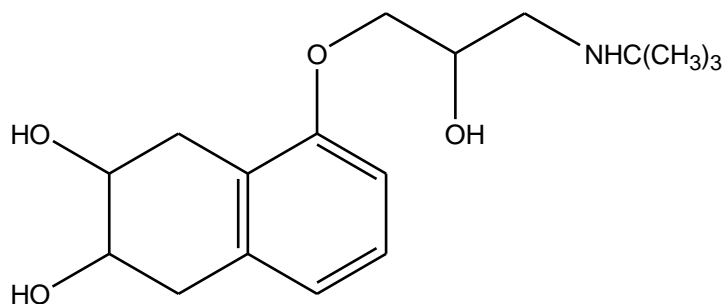
- Сви неселективни и селективни антагонисти β_1 -рецептора, сем соталола, по структури припадају арилокси-пропаноламинима.



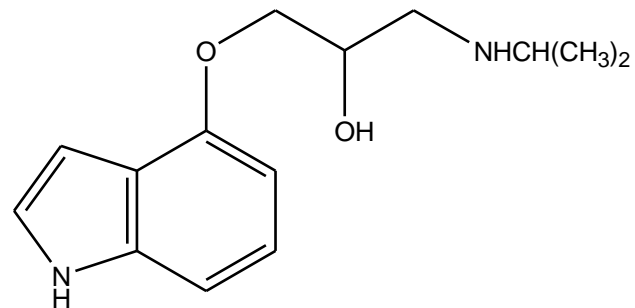
- Метипранолол представља изузетак од општег правила да су 4-супституисани арилокси-пропаноламини селективни према β_1 -рецепторима.



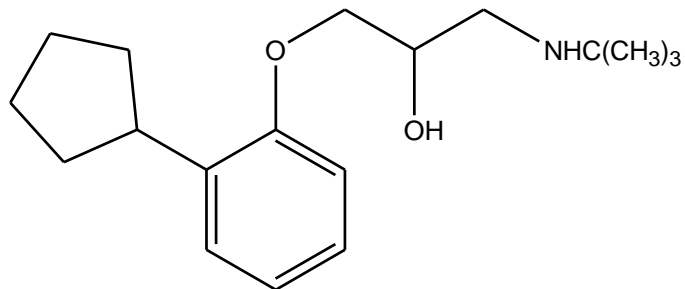
Неселективни антагонисти β_1 -рецептора



надолол



пиндолол



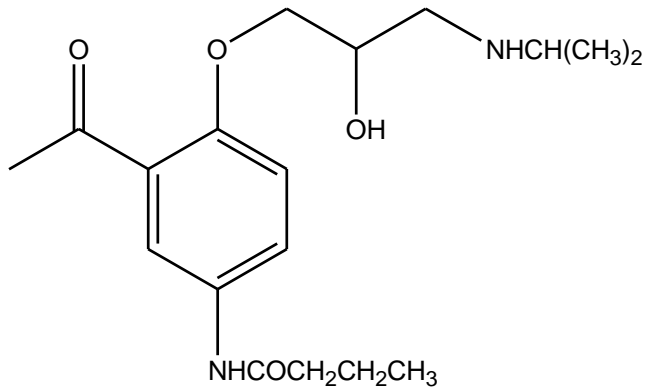
пенбуталол

Селективни антагонисти β_1 -рецептора

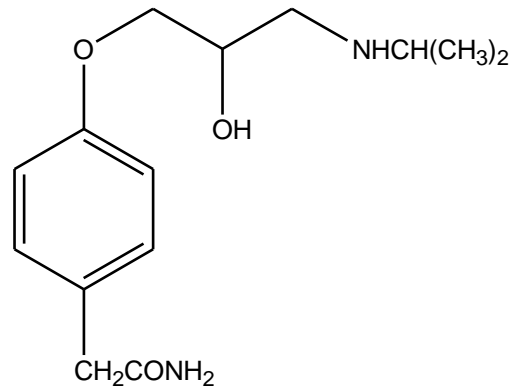
- Откриће да су β -антагонисти корисни у третману кардиоваскуларних болести, као што је хипертензија навело је на потрагу за кардиоселективним лековима који ће имати већи афинитет према β_1 -рецепторима у срцу него према β_2 -рецепторима у другим ткивима.
- Очекивало се да селективност према β_1 -рецепторима спречи антагонистички ефекат према β_2 -рецепторима у:
 1. бронхијама (да могу да их користе и пацијенти са бронхијалном астмом) и
 2. васкуларном систему.
- Међутим, кардиоселективност која се постиже када се β_1 -антагонисти примене у ниским дозама губи се када се они примене у терапијским дозама.

Селективни антагонисти β_1 -рецептора

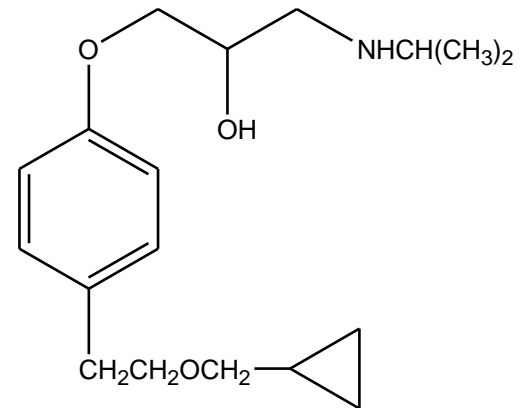
- У селективне антагонисте β_1 -рецептора убрајају се ацебуталол, атенолол, бетаксолол, есмолол, метопролол, бисопролол и небиволол.



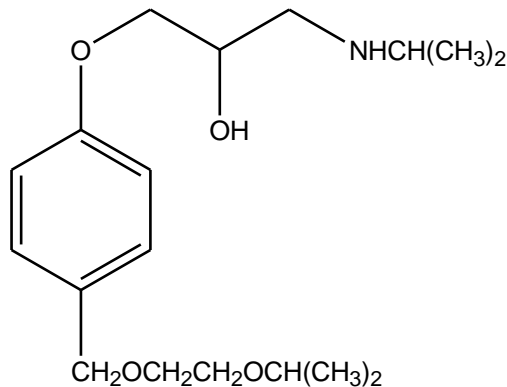
ацебуталол



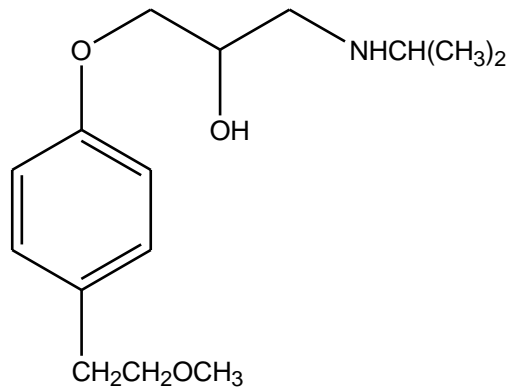
атенолол



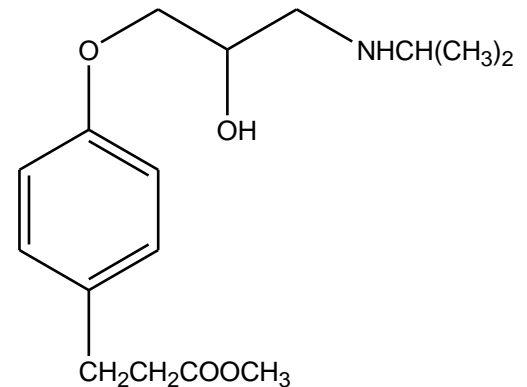
бетаксолол



бисопролол



метопролол



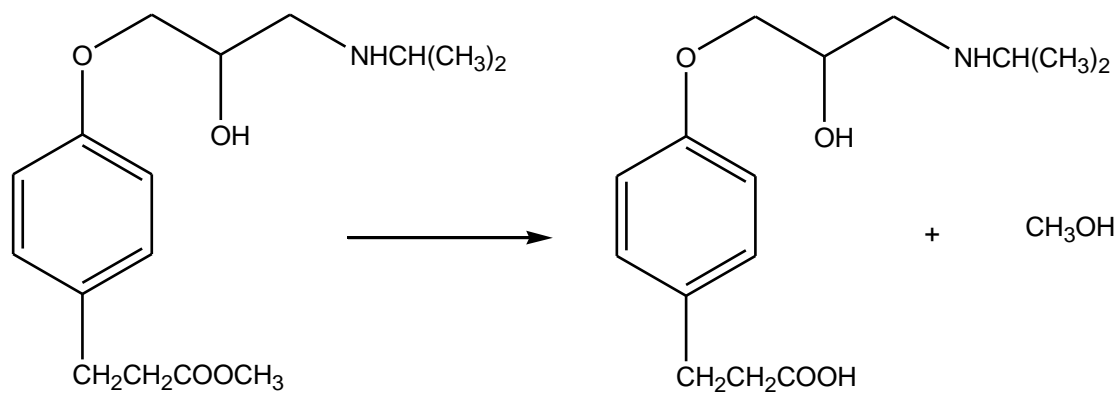
есмолол

Селективни антагонисти β_1 -рецептора - есмолол

- Есмолол је има кратко време полуетиминације (9 минута), а примењује се као континуирана интравенска инфузија у циљу контроле фреквенце срца код различитих врста аритмија.
- Есмолол у пара положају садржи метилестарску групу која је подложна хидролизи под дејством естераза присутних у еритроцитима. Естарском хидролизом овог молекула настаје карбоксилна киселина која је врло слаб антагониста β -рецептора и која не може да постигне клинички релевантне ефекте.
- Настали метаболити се елиминишу примарно преко бубрега и њихово време полуетиминације износи 3-4 часа.

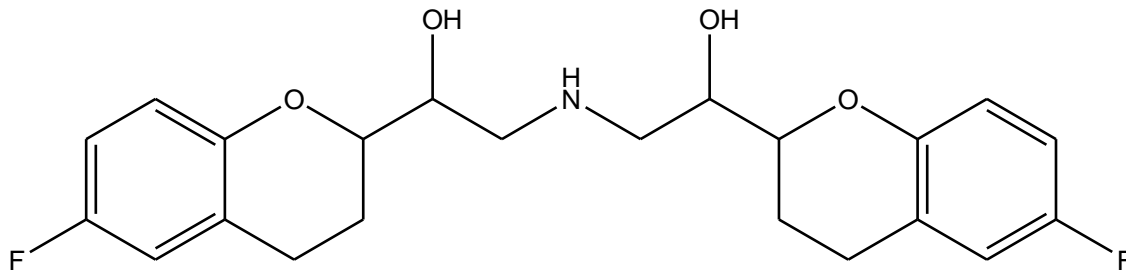
Селективні антагоністи β_1 -рецептора

Метаболізм есмолола



Селективни антагонисти β_1 -рецептора

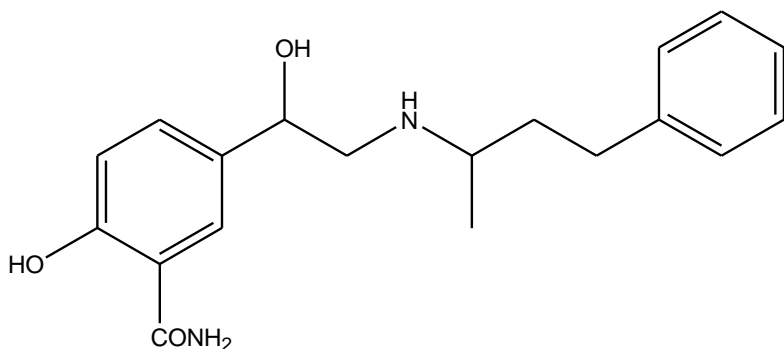
- Структура небиволола се разликује од осталих селективних антагониста β_1 -рецептора и поседује додатни ефекат у виду повећања ослобађања ендотелног азот-монооксида. Због тога, поред ефеката на адренергичке β_1 -рецепторе, поседује и вазодилаторне ефекте.



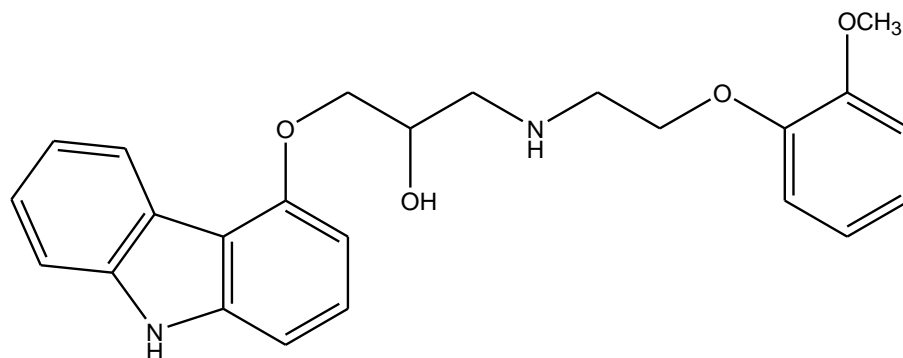
небиволол

Мешовити антагонисти адренергичких α/β -рецептора

- У групу мешовитих антагониста адренергичких α/β -рецептора убрајају се лабеталол и карведилол.
- Лекови из ове групе поседују антихипертензивно и антагонистичко дејство према адренергичким α_1 -, β_1 - и β_2 -рецепторима.
- Структурно представљају фенилетаноламине код којих су супститенти (изо-пропил и терц-бутил група) на amino-групи замењени ари-алкил супституентом и на тај начин је задржана активност према α_1 -рецепторима.



лабеталол



карведилол

Мешовити антагонисти адренергичких α/β -рецептора

- Афинитет према адренергичким α - и β -рецепторима се разликује.
- Код лабеталола активност према β_1 - и β_2 - је 1,5 пута јача у односу на α_1 -рецепторе.
- Код карведилола активност према β -рецепторима је од 10 до 100 пута јача у односу на α_1 -рецепторе.
- Због присутног карбазола у структури, карведилол поседује антиоксидационе особине које му омогућавају кардиопротективно дејство у смислу елиминације кисеоничних слободних радикала. Из наведеног разлога индикуван је за лечење срчане инсуфицијенције.

Фармаколошке особине антагониста β -адренергичких рецептора

Лек	β_1/β_2	clogP/logD _{pH7,4}	<i>per os</i> биорасположост	t _{1/2} (h)	Метаболизам/ елиминација
Ацебутолол	β_1	2,67/0,52	20-60%	3-4	Јетра; 30-40% бубрег; 50-60% жуч
Атенолол	β_1	0,1/-2,0	50-60%	6-9	~50% неизмењено путем фецеса
Бетаксолол	β_1	2,7/0,6	89%	14-22	Јетра; 80% метболисан бубрег, 15% неизмењен бубрег
Бисопролол	β_1	2,2/0,1	80%	9-12	50% неизмењен бубрег, остатак као инактиван метаболит; 2% путем фецеса
Есмолол	β_1	1,9/-0,22	непознато	0,15	Метаболише се дејством естераза
Метопролол	β_1	1,8/-,034	40-50%	3-7	Јетра; бубрег, <5% неизмењен
Картеолол	β_1, β_2	1,7/-0,4	80%	6	50-70% неизмењен путем бубрега

Фармаколошке особине антагониста β -адренергичких рецептора

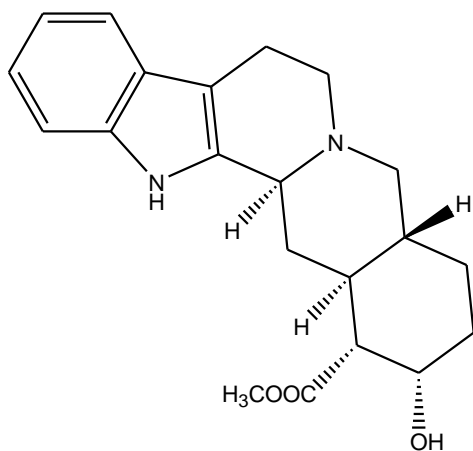
Лек	β_1/β_2	clogP/logD _{pH7,4}	<i>per os</i> биорасположост	t _{1/2} (h)	Метаболизам/ елиминација
Надолол	β_1, β_2	1,3/0,84	30-50%	20-24	Неизмењен путем бубрега
Небиволол	β_1	3,7/2,3	12% ИМ 96% ММ	10 ИМ 30-50ММ	38-67% бубрег; 44-13% путем фецеса
Пенбутолол	β_1, β_2	4,2/2,1	~100%	5	Јетра (коњугација, оксидација); коњугати 17% путем бубрега
Пиндолол	β_1, β_2	1,97/-0,2	~100%	3-4 7-15	60-65% метаболисан путем бубрега, неизмењен 35-40%
Пропранолол	β_1, β_2	3,1/1,0	30% 9-18%	3-5 8-11	Јетра, <1 неизмењен путем бубрега
Соталол	β_1, β_2	0,3/-1,8	90-100%	12	Не метаболише се, непромењен путем бубрега
Лабеталол	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	2,9/0,99	30-40%	5,5-8	55-60% као коњугат путем бубрега или неизмењено
Карведилол	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	4,2/3,2	25-35%	7-10	/

Селективни антагонисти α_2 -адренергичких рецептора

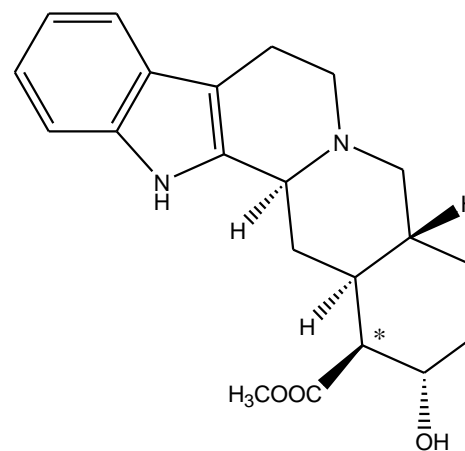
- Јохимбин и коринантин су компетитивни и селективни антагонисти α_2 -адренергичких рецептора.
- Структурно су слични резерпину и представљају индолалкиламинске алкалоиде, пронађени у кори биљке *Pausinystalia yohimbe* и корену биљке *Rauwolfia serpentina*.
- Ови алкалоиди су познати као јохимбани и због изомерних индола показују различиту селективност према α_1 - и α_2 -адренергичким рецепторима.
 - ⇒ Нпр., јохимбин је селективни α_2 -антагониста, док је коринантин селективни α_1 -антагониста.

Селективни антагонисти α_2 -адренергичких рецептора

- Једина структурна разлика између ова два молекула је стереохемија угљеника у карбоксиметокси супституенту.
 - ⇒ Код јохимбина ова група лежи у истој равни са цикличним системом, док код коринантина она лежи у аксијалној позицији и то је ван равни у којој се налази циклични систем.
- Јохимбин се експериментално користио у третману еректилне дисфункције.



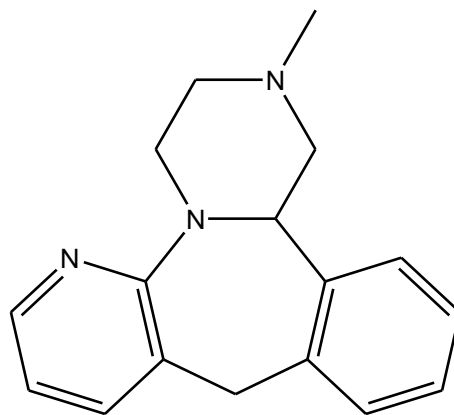
јохимбин



коринантин

Селективни антагонисти α_2 -адренергичких рецептора

- Миртазапин је тетрациклични антагониста адренергичких α_2 -рецептора, који показује већу селективност према α_2 адренергичким рецепторима у односу на α_1 адренергичке рецепторе.
- Овај лек делује и на серотонинске и хистаминске H_1 -рецепторе.
- Миртазапин се користи као антидепресив.



миртазапин