

Beta Adrenerjik Reseptör Blokörü Sempatolitikler

1948 yılında Ahlquist β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörleri tanımlamış.

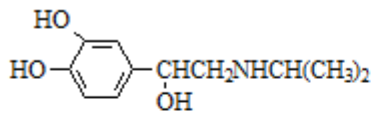
Powel ve Slater **Dichloroisoproterenol (=DCI)**'ün **selektif beta blokör** olduğunu göstermiş

β_1 blokajı istenen etki (**kardiyal etki**)

β_2 blokajı yan etki (**bronşiyal etki**): Astmatik atak ve bronkospazm

Beta blokör etki denince sadece β_1 blokajı istenir : -Kardiyal aritmi, Anjina pektoris, Hipertansiyon vakalarında kull.

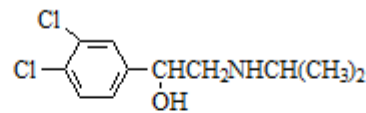
- β -Adrenerjik bloke edici ilaçlarla adrenalın ve izoprenalın yapısal benzerlik gösterirler  **Kompetitif etki**



İzoproterenol



Agonist



Dikloroizoproterenol (DCI)



Antagonist

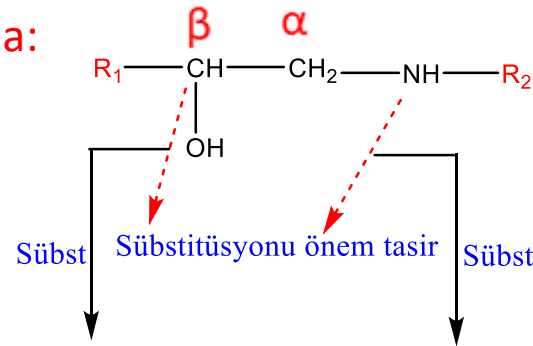
(prototip, yan etkileri çok tedavide kullanılmaz)

- Yapıları: Fenil etil amin iskeletinden yola çıkmış



Aromatik izosterler (fenoksimetil grubu) taşıyan bileşiklere ulaşılmış

Genel anlamda:

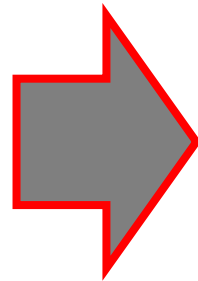


Bu bölümün é dansitesini ve geometrisini etkiler

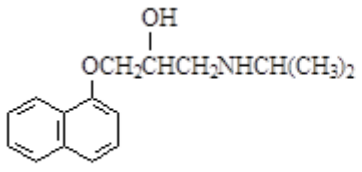


Biyolojik etkiyi büyük ölçüde deđistirebilir.

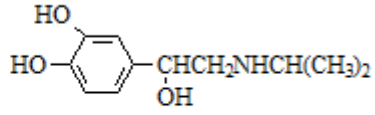
Molekülün bazisitesini etkiler
Farmakokinetik özelliklerinde (abs.,
transport, reseptöre ulasma) rol oynar



β -Adrenerjik blokörlerin çoğunluğu 1,2-propandiol türevleridir.
 β -Karbon fenil yerine fenoksimetil grubu ile süstitü edilir.
 β -Karbon konfigürasyonu antagonist etki için önemli.
D-enansiyomer veya R,S (eritro) Diyastereoizomerler daha etkili türevlerdir (Levojir izomerler 50-100 kat daha etkili).



Propranolol



İzoproterenol

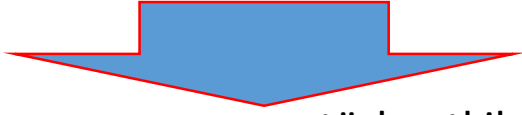
Her iki bileşik de asit ortamda üst üste çakışabilir forma sahiptir.

Reaktif kutuplar: Fenil

amonyum ve

alkolik -OH arasındaki mesafe aynı.

Adrenerjik -agonist
-antagonist



aynı reseptörle etkileşerek aktivite göstereceklerdir.

Fenil etil amin ve

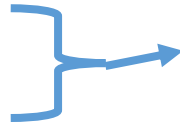
Fenoksi etil amin türevi **β -Adrenerjik blokörler benzer etki göstereceklerdir.**

Propranolol

Alprenolol

Adrenalin

İzoprenalin



«N» ile «alkolik -OH» arasındaki mesafe aynı ve 2.82 Å°



«Fizyolojik Etkili Konformasyon» tespiti ve ilaç geliştirmede göz önüne alınacak önemli nokta.

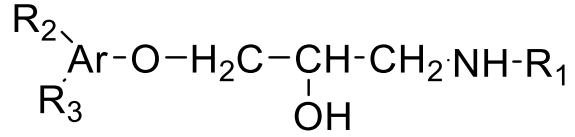


- β - blokör etki yüksek

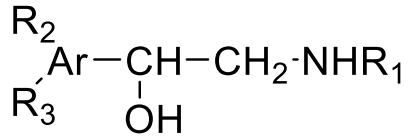
-Yan etkileri düşük türevlere ulaşılmıştır.

β- Blokörler:

- 1-Süstitüe Aril (Heteroaril) 1,2-Dihidroksi-3-Amino Propan Türevleri



- 2-Süstitüe Aril (Heteroaril) Etanolamin Türevleri

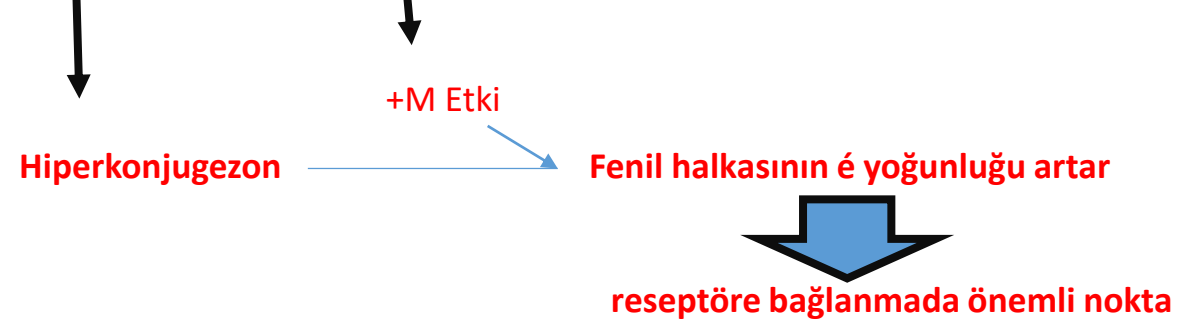


Bugün kull. Beta blokörlerin çoğu birinci gruba dahildir.

A- AROMATİK halkaya:

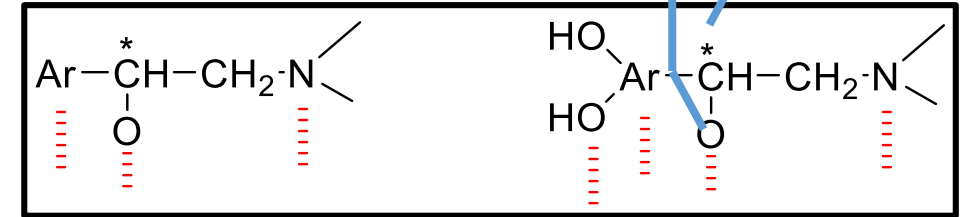
-Halojen süstitüsüyonu → 2. gruba ait maddelerde beta blokör etki artar

-CH₃ süstitüsüyonu → benzer tarzda etki artar (β1/β2 oranını etkileyen bir faktör)



β reseptördeki Asparajin ile hidrojen bağı için esansiyel

β reseptör ile OH'ın hidrojen bağı için S-konfigürasyon gerekli



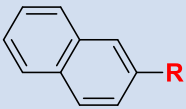
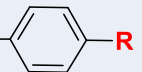
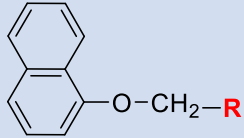
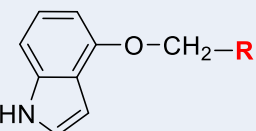
Antagonistin aromatik bölümden bağlanması agonist etkileşmesini inhibe etmeye yetiyor.

Agonist mol.de reseptöre, 4 ayrı kutuptan bağlanma imkanı olmasına rağmen

O halde:

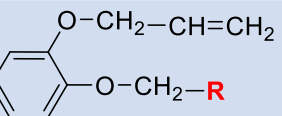
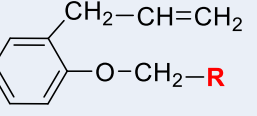
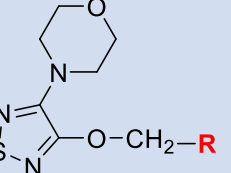
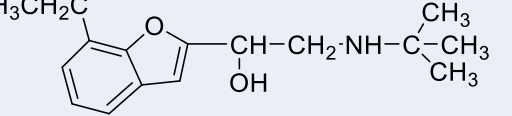
➔ Daha geniş aromatik sistem içeren türevler: **Pronethalol** bu tür maddelerde prototip, ancak kanserojen, tedaviye girememiş

Türevler

	R	
	$\text{—CH(OH)—CH}_2\text{—NHHC(CH}_3)_2$	Pronethalol
$\text{H}_3\text{C—O}_2\text{S—HN—}$ 	//	Sotalol
	//	Propranolol
	//	Pindolol

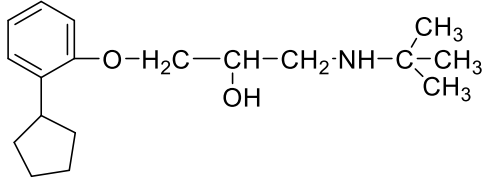
İki aromatik halka kondanse ➔ Etki şiddeti artar
Çünkü: π é sistemi yaygın ➔ aromatik halka
Lewis bazı karakteri artar.

Benzen halkasında orto-süstitüsyon, halkanın Lewis bazı gücünü artırır.
(Olefinik türde hidrokarbonlarla)

	R	
	$\text{—CH(OH)—CH}_2\text{—NHHC(CH}_3)_2$	Oxprenolol TRASICOR
	//	Alprenolol APTIN
	//	Timolol* TEMSERIN TIMOPTIC
		Bufurelolol*

*Selektif değiller, güçlü beta blokör etki

- Benzen halkasına siklopentil sübstitüsü ile propranololden daha etkili beta blokör



Levo-fenbutolol

Fenbutolol (BETAPRESSIN) (1/2 H2SO4)

- Sotalol benzeri olmak üzere:

R1	R1	R2	
	CH ₃ CONH-		Practolol
	H ₂ N-CO-CH ₂ -	//	Atenolol TENSINOR

- Her ikisi de beta1 blokör kardiyoselektif etkili bileşik.

B- AMİN Grubundaki değişiklikler: Sonuçlar daha kesin izah edilebiliyor.

Primer, tersiyer amin grupları beta blokör etki içermez.

Sec-amin grupları gerekli. Büyük hacimli sübst. İzopropil, sec-butil, tert-butil grupları etkili.

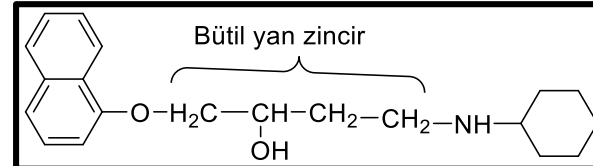
N-aril türevler etkili değil.

Aralkilamino türevler oldukça etkili ancak nedeni bilinmiyor.

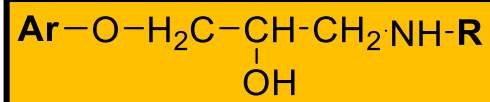
C-Yan zincirde yapılan sübstitüsyon: Özellikle alfa karbon atomu üzerinde istenmeyen beta 2 blokör etki ortaya çıkarır.

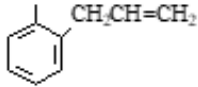
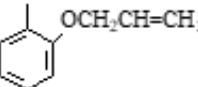
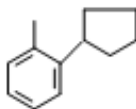
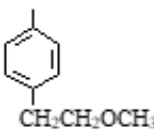
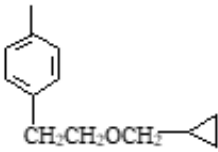
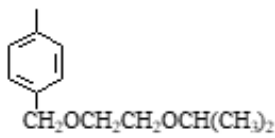
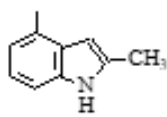
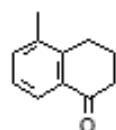
Örn. α-metilpropranolol selektif β2 blokör.

D-Yan zincirde «C» sayısının artması: β blokör etki düşer. Ancak oldukça etkili ve selektif antiaritmik.

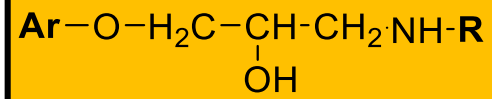


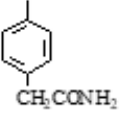
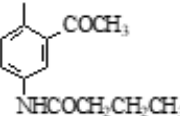
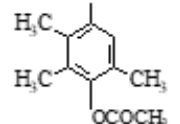
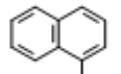
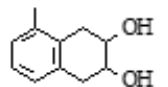
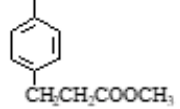
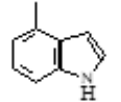
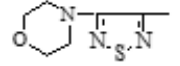

-Ariloksipropanolamin yapısındaki β -adrenerjik bloke edici ilaçlar

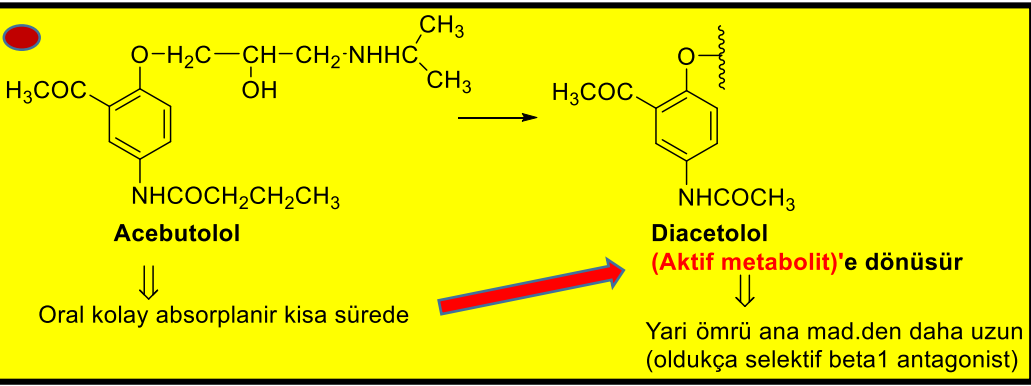


Bileşik	Ar	R
Alprenolol 3-[2-(2-Propenil)fenoksi]-1-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Oksprenolol 3-[2-(2-Propeniloksi)fenoksi]-1-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Penbutolol (S)-1-(2-Siklopentilfenoksi)-3-tertiyerbutilamino-2-propanol		C(CH ₃) ₃
Metoprolol 1-[4-(2-Metoksietil)fenoksi]-3-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Betaksolol 1-[4-[2-(Siklopropilmetoksi)etil]fenoksi]-3-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Bisoprolol 1-[4-[[2-(1-İzopropoksi)etoksi]metil]fenoksi]-3-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Mepindolol 1-(İzopropilamino)-3-[(2-metilindol-4-il)oksi]-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Levobunolol (S)-5-[3-(Tersiyerbutilamino)-2-hidroksipropoksi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenon		C(CH ₃) ₃

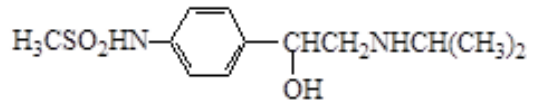
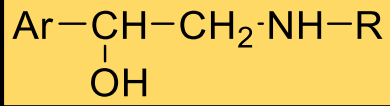
-Arioksipropanolamin yapısındaki β -adrenerjik bloke edici ilaçlar



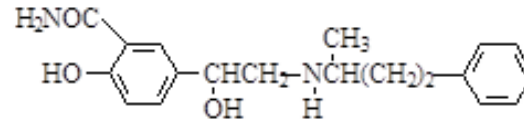
Bileşik	Ar	R
Atenolol 1-p-Karbamoilmetilfenoksi-3-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Asebutolol N-[3-Asetil-4-[2-hidroksi-3-(izopropilamino)propoksi]fenil]butanamit		CH(CH ₃) ₂
Metipranolol 4-[2-Hidroksi-3-(izopropilamino)propoksi-2,3,6-trimetilfenol 1-asetat		CH(CH ₃) ₂
Propranolol 3-(1-Naftiloksi)-1-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Nadolol 2,3-cis-5-[3-(Tersiyerbutilamino)-2-hidroksiipropoksi]-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-naftalendiol		
Esmolol Metil 3-[4-[2-hidroksi-3-(izopropilamino)propoksi]fenil] propanoat		CH(CH ₃) ₂
Pindolol 1-(1H-İndol-4-iloksi)-3-izopropilamino-2-propanol		CH(CH ₃) ₂
Timolol S-(-)-3-(3-Tersiyerbutilamino-2-hidroksiipropoksi)-4-morfolino-1,2,5-tiyadiazol		C(CH ₃) ₃
Karvedilol 1-(9H-Karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(2-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol		



-Süstitüe Aril (Heteroaril) Etanolamin Türevleri



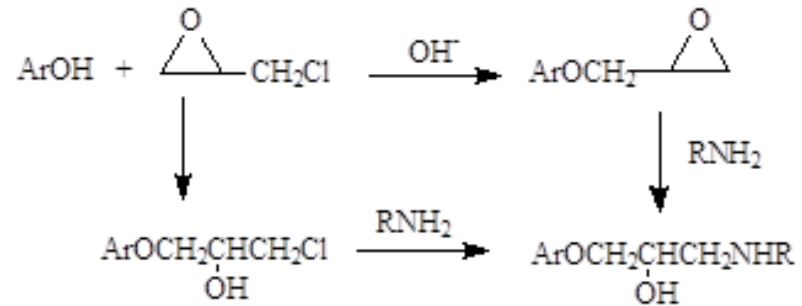
Sotalol: N-[4-[1-hidroksi-2-[(1-izopropilamino) etil]fenil]metan sulfonamid



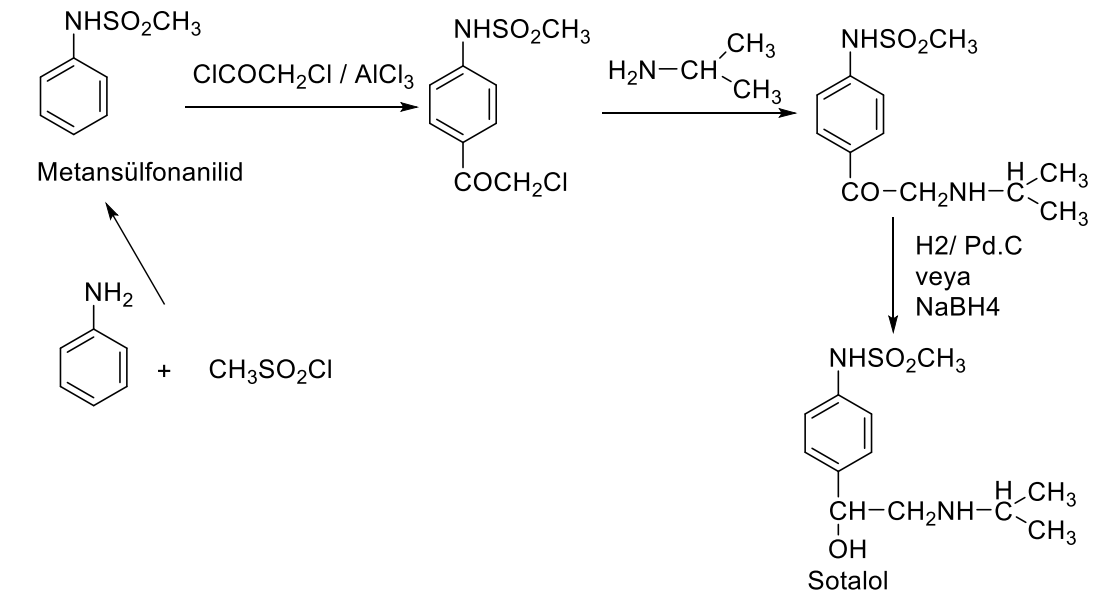
Labetalol : 2-Hidroksi-5-[1-hidroksi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]benzamid

Sentezleri

- Ariloksipropanolamin** yapısındaki türevlerin sentezlerinin ilk aşamasında, uygun fenol bileşiği epiklorhidrinle reaksiyona sokulur. Reaksiyon şartlarına bağlı olarak elde edilen klorohidrin ya da arilglisidil eter, uygun amin bileşiği ile kondanse edilerek, ariloksipropanolamin yapısı oluşturulur.



Sotalol sentezi:



Metabolizmaları:

1-Fenol oksidasyonu

2-Yan zincir oksidasyonu

Propranolol "ilk geçiş" etkisine uğrayarak metabolize edilir. Oral biyoyararlanımı % 30 kadardır.

*naftoksilaktik asit:

- N-dealkilasyon (dezizopropil türevi),
- deaminasyon ve oluşan aldehidin oksidasyonu

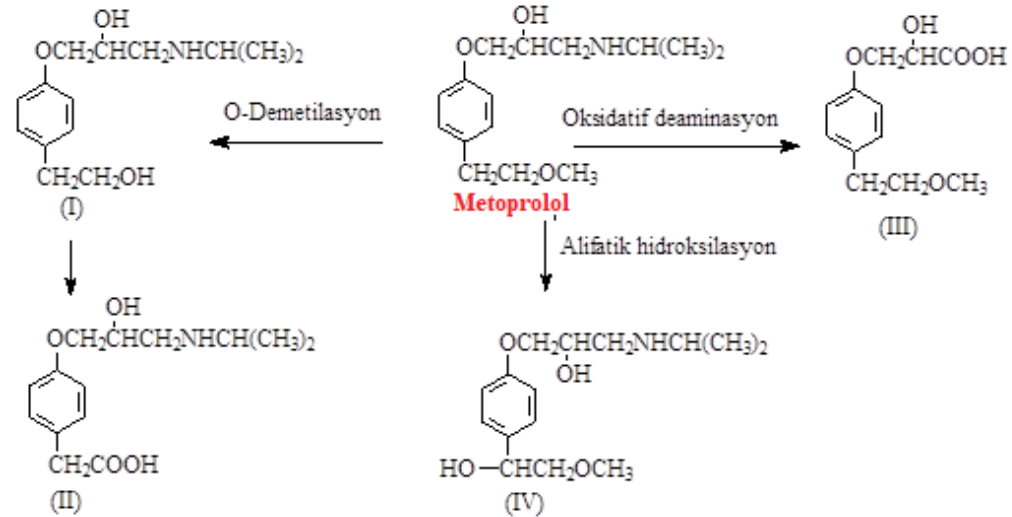
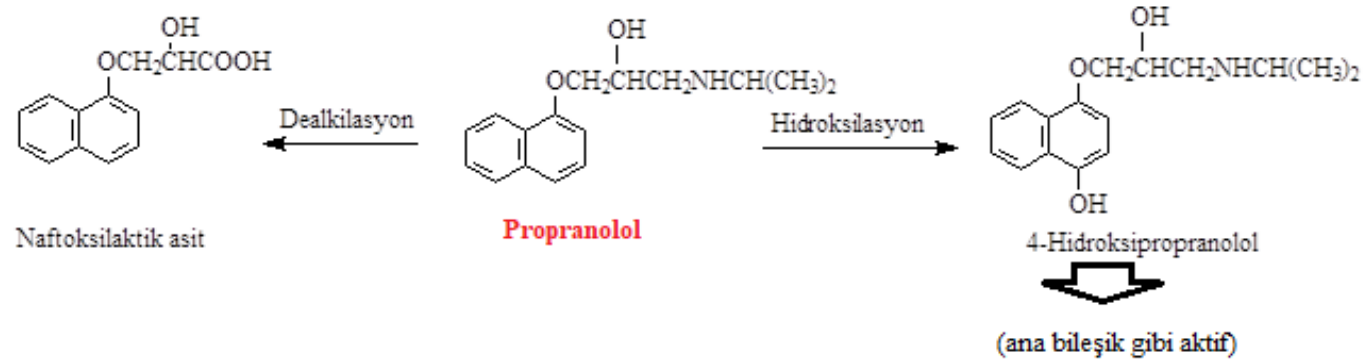
***4-hidroksipropranolol** (intrinsik sempatomimetik aktivitesi de olan güçlü bir β -antagonisttir)

-Yan zincirin metabolik oksidasyonu ve propranolol glükuronidasyonu, sigara içimiyle indüklenmektedir.

Metoprolol: Propranolole benzer şekilde oral alınımı takiben ilk geçiş etkisine uğrar. Oral biyoyararlanımı % 50 dir. Ancak propranolol gibi aktif metabolit oluşturmaz.

Metabolik yolları:

- O-Demetilasyonla, **O-desmetilmetoprolol (I)** oluşumu ve
- Oluşan ürünün süratle okside olarak **4-(2-hidroksi-3-izopropilaminopropoksi)fenilasetik aside (II)** dönüşümü,
- Oksidatif deaminasyonla, **2-hidroksi-3-[4-(2-metoksietil)fenoksi]propiyonik asit (III)** oluşumu,
- Alifatik hidroksilasyonla, **α -hidroksimetoprolol (IV)** oluşumu



Hidrofilik olanlar K.C.de az tutulur, böbreklerle atılır.
Lipofilik olanlar SSS'ne kolay geçerler, K.C.de kolayca toplanırlar ve metabolize edilirler.

Farmakolojik özellikleri ve Kullanılışları:

β -blokörler; β adrenerjik reseptörleri reversibl olarak bloke ederler. Kateşolaminlerin Sempatik SS stimülasyonuna bağlı etkilerini antagonize ederler. β blokörlerin çoğu β_1 ve β_2 reseptörleri eşit derecede bloke ederler.

-Yalnız β_1 reseptörleri bloke edenler (kardiyoselektif beta blokerler)

-Hem β_1 hem de β_2 reseptörleri bloke edenler (nonselektif beta blokerler) olarak 2 gruba ayrılırlar:

Kardiyoselektif betablokerler	Nonselektif betablokerler
Atenolol	Nadolol
Betaxolol	Propranolol
Bisoprolol	Sotalol
Esmalol	Tertalolol
Metoprolol	Timolol
Acebutolol	Alprenolol
Celiprolol	Oxprenolol
	Pindolol

- β_1 -reseptörlerini bloke ederek kateşolaminlerin kalpte oluşturduğu pozitif inotrop ve kronotrop etkiyi azaltır. Kalp kontraktilesi, atış hızı, atış hacmi, kalp debisi azaltılır.

-Antitrombositer etki(trombositlerin agregasyon ve adezyon yeteneği azaltılır): Propranolol, metoprolol, timolol

- β_2 -reseptörlerini bloke ederek kateşolaminlerin düz kaslarda oluşturdukları gevşetici etkiye son verirler. Bronş ve bronşiyallerde β_2 reseptör blokajı ve astmalı hastalarda solunum hacmi azalır.

- Kateşolaminlerin metabolik etkilerini (glikojenoliz ve lipoliz (liposit membranında β_1 -reseptörlerini bloke ederek) gibi) inhibe ederler. β -blokajıyla periferik damar direnci artar. Karbohidrat metab. ve insülin salgılanmasında azalma (ilgili hücrelerde β_2 -reseptör blokajı ile)

- ****insülin veya oral antidiyabetik ted.de hipoglisemi koması (taşikardi, titreme, palpasyon) belirtileri propranolol gibi β -blokörlerle süprese edilir. Hipoglisemi koması için eğer önlem alınmazsa hasta kaybedilebilir.**

-Santral etki: Lipofilik olanlar (propranolol gibi) psikotik depresyon yaparlar: Uyuşukluk, bellek bozukluğu, desoryantasyon, halüsinasyon, korkulu rüya, uykusuzluk, yorgunluk,...

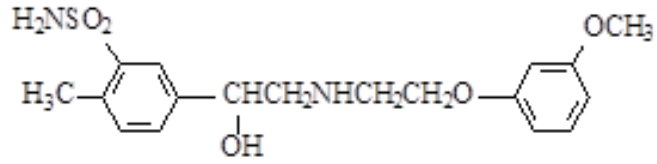
Atenolol, Nadolol, Sotalol gibi daha çok hidrofilik olanlar SSSne az geçtikleri için SSS ile ilgili yan etkiler daha az. Mental depresyonlu ve psikozlu hastalarda tercihen kull.

Kullanılışları:

- Anjina pektoris,
- Akut miyokard enfarktüsü,
- Bazı taşiaritmilerde,
- Hipertansiyonda kullanılırlar.
- Ayrıca **hipertiroidizm** (plazmadaki T3 düzeyini düşürür-propranolol, atenolol), **feokromositoma**, **migren ağrıları** (propranolol), **glokom** (timolol maleat-gözden abs. ve sistemik etki gözlenir. Bronşiyal astma ve kalp hastalarında sorun. Pilocarpin ve adrenalinden daha etkili, betaksolol,karteolol, levobunolol,metipranolol), **anksiyete** (diğer trunkilizanlara üstünlükleri yok) ve **tremorda** kullanımları vardır.
- β -Blokörlerle tedavinin glokomda büyük önemi vardır. Basınç azalmasının mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber, göz içi sıvısının oluşumunu azalttıkları düşünülmektedir. Dar açılı glokomda, pilokarpin ile kombine halde kullanılırlarken, geniş açılı glokomda tek başına kullanılırlar. β -Blokörlerin juvenil glokom gibi diğer glokom türlerinde de kullanımı uygundur.
- Cerrahi müdahale v.b.gibi durumlarda anksiyete ile birlikte gelişen otonomik semptomları azaltırlar. Parkinson hastalığında ise klasik antiparkinson ilaçlarla beraber tremor tedavisinde kullanılırlar.
- Yan Etkileri: Bronkokonstriksiyon, kalp yetmezliği, hipoglisemi, mental depresyon, alerjik reaksiyonlar.
- Kontrendikasyonları: Ağır bradikardi, konjestif kalp yetmezliği, astma, akciğer enfeksiyonları, diyabet, ağır psikotik depresyonlar

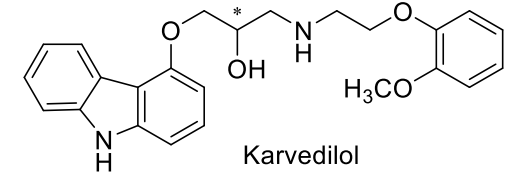
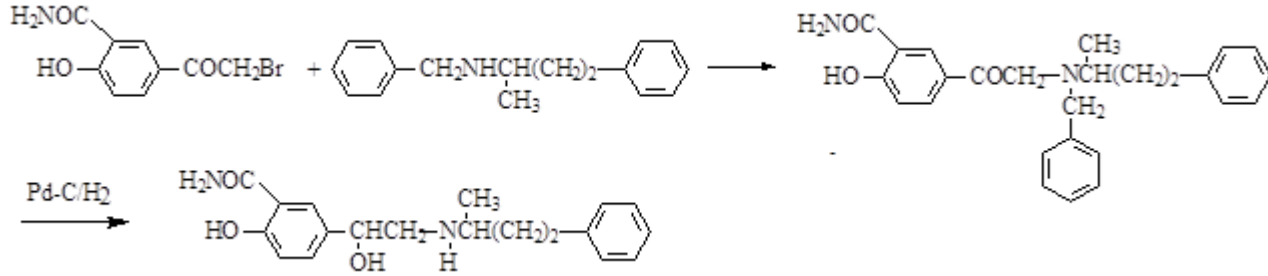
- **α -Bloke edici etkiye sahip β -blokörler**

Bazı β -adrenerjik bloke edici ilaçlar, zayıf olmakla beraber, α -adrenerjik bloke edici aktiviteye de sahiptirler. Antihipertansif özellikleri artmış olan bu türevler, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi yönünden oldukça önemlidirler. Bu bileşikler arasında labetalol ve amosulalol sayılabilir.



Amosulalol

- **Labetolol : 2-Hidroksi-5-[1-hidroksi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]benzamidit**



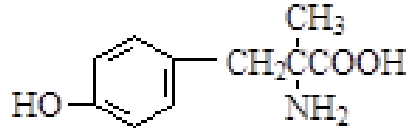
Karvedilol

Non-selektif beta adrenerjik reseptör blokörü (β 1, β 2) ve alfa1 adrenerjik reseptör blokörüdür. S(-) enansiyomeri beta blokör aktiviteyi, S(-) ve R(+) enansiyomeri alfa1 adrenerjik reseptör blokör aktiviteyi sağlar. Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılır, antihipertansif. Karbazol yarı, antioksidan öz. kazandırır, kalp yetmezliğindeki etkinliğini artırır.

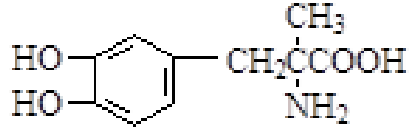
- **Labetolol**, antihipertansif etkisini tam olarak açıklanamayan karışık bir mekanizma ile göstermektedir. Bileşiğin hem α - hem de β -antagonist aktiviteleri olmakla birlikte, damarlar üzerindeki β -antagonist etkisi oldukça önemlidir. Labetolol, ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve önemli ölçüde glukuronidasyonla metabolize olur. Labetololün yapısında iki tane asimetric merkez bulunmaktadır. Bu nedenle klinikte kullanılan bileşik dört izomerin karışımıdır. **Periferik vazodilatör ve β -antagonist aktiviteden büyük ölçüde (-)-(RR) izomerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. α -Blokör aktiviteden ise (+)-(SR) izomer sorumludur.** Bileşik ayrıca membran stabilize edici özellik taşır. Labetolol, **klinikte antihipertansif olarak kullanılır.** Antihipertansif etkisinin vazodilatasyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hipertansiyon tedavisinde, α -reseptör blokörü etkisi vazodilatasyon oluştururken, β -reseptör blokörü etkisi vazodilatasyon sırasında görülen refleks taşikardinin oluşumunu engeller.

- **Yalancı kateşolamin transmitterleri**

- Adrenerjik bloke edici etki, sadece adrenerjik bloke edici ilaçlarla değil aynı zamanda kateşolamin biyosentezi ve metabolizmasını inhibe eden bileşiklerle de oluşturulabilmektedir. Bazı bileşikler, biyotransformasyon sonucu norepinefrine yapısal benzerliği olan metabolitler (α -metilnoradrenalin ve metaraminol gibi) oluşturdukları için “yalancı kateşolamin transmitterleri” olarak tanımlanırlar. Bunlar arasında metildopa ve metirozin sayılabilir.

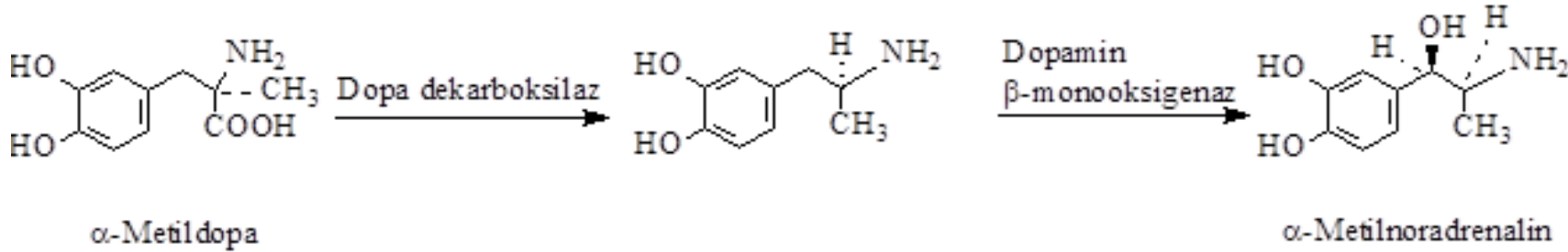


Metirozin



Metildopa

- Biyotransformasyon sonucu **α -metildopadan hareketle α -metilnoradrenalin, metirozinden hareketle ise metaraminol oluşmaktadır.** Oluşan bu bileşikler, sinirsel uyarı sonucu norepinefrinle birlikte sinapslardan salınırlar. Ancak sinir depolarizasyonu ile belli miktar nörotransmitter salınabilmektedir. Bu durumda, reseptörle etkileşebilecek salınan norepinefrin miktarı azaldığı için adrenerjik cevap oluşumu da azalmaktadır.



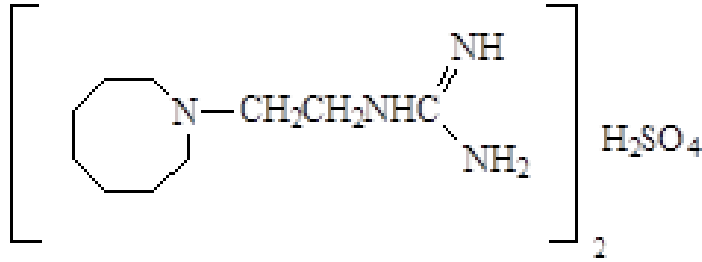
α -Metildopa

α -Metilnoradrenalin

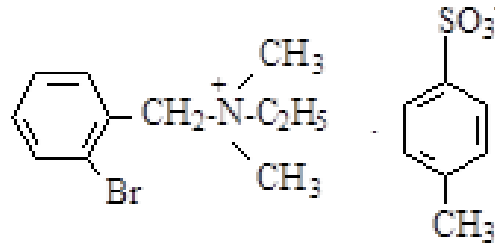
- **Metirozin**, feokromostomanın preoperatif tedavisinde ve cerrahi müdahalenin kontrendike olduğu durumlarda uzun süreli tedavide kullanılır.
- **Metildopa**, antihipertansif olarak kull.

Adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar

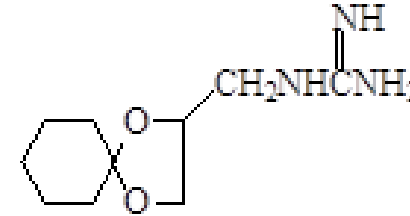
Nöronal bloke edici ilaçlar, farmakolojik etkilerini **norepinefrinin sempatetik sinir uçlarından salınımını önlemek suretiyle gösterirler**. Günümüzde nöronal bloke edici ilaçların etkilerini nöronal veya veziküler membranları stabilize ederek gösterdikleri düşünülmektedir. Bu stabilizasyon, membranı sinir impulslarına daha az duyarlı hale getirir, böylece norepinefrinin sinaps boşluğuna salımı inhibe olur. Avrupa ve ABD’de klinikte kullanılan nöronal blokörler bretilyum tosilat ve guanetidinin sülfatıdır. Guanetidine yapısal olarak benzerlik gösteren diğer bir bileşik ise guanadrel’dir. **Guanetidinin ve guanadrel antihipertansiftir. Bretilyum tosilat, antiaritmik amaçla kullanılır.**



Guanetidinin sülfatı



Bretilyum tosilat



Guanadrel

Dopamin antagonistları

Dopamin antagonistları farklı kimyasal yapıları olan bileşiklerdir. Etki mekanizmalarına göre iki grupta incelenebilirler:

D₁-Dopamin reseptör antagonistları (apomorfin ve dihidroksinomifensin), Antiparkinson ilaçlarıdır.

D₂-Dopamin reseptör antagonistları (klorpromazin, klorprotiksen, klozapin, domperidon, haloperidol, pimozit, sulpirit), nöroleptik ilaçlarıdır.