

# **ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLAR**

## **(ANTİALLERJİK İLAÇLAR)**

**Prof. Dr. Meral Tunçbilek**

## Allerji

Önceden duyarlı olmuş kişilerde yabancı kimyasal maddelere (genellikle makromoleküller) veya fiziksel şartlara karşı oluşan reaksiyondur.

Bu kimyasallar genellikle büyük moleküllerdir (protein yapısı gibi).

Hipersensitivite reaksiyonları, akut veya kronik reaksiyonlara neden olurlar.

Bunlar **anaflaktik şoka** kadar varabilen **yüksek ateş, kontakt dermatit, ürtiker** gibi belirtilerdir.

Allerji oluşumunda iki dönem vardır:

\*Kişinin duyarlı kılınması

\*Duyarlı kişinin antijenle tekrar teması

Allerjik reaksiyonlar, **antijen** (allergen) ile **antikor**un birleşmesi sonucu açığa çıkan **kimyasal mediyatör**lerin özel reseptörlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıkar.

Antijen + Antikor → Salgılanan Kimyasal → Özel Reseptörlerle → **Allerjik Reaksiyon**  
(Polen) (IgE) Mediyatör Etkileşir



En önemlisi **Histamin**

(Bradikinin, serotonin, asetilkolin, heparin ve lökotrienler (diğer mediyatörler)

Allerjinin spesifik tedavisi → **Desensitizasyon** (Allerjiye neden olan  
allerjenlerin saptanıp,  
bunlara karşı immunité oluşturmak.)



Pahalı ve uzun bir yöntem



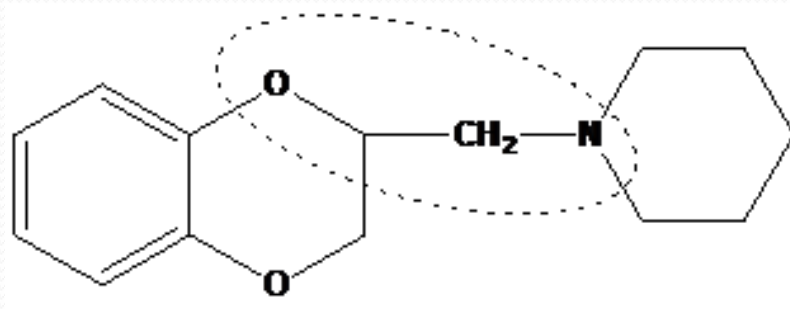
Antiallerjik-antihistaminik bileşikler geliştirilmiştir → Bileşikler  
etkilerini **HİSTAMİN'i antagonize** ederek gösterdikleri için **ANTİHİSTAMİNİK'**  
lerdir.

Histaminik reseptörlerin bulunması ve bu bileşiklerin H<sub>1</sub> reseptörlerini antagonize ettiklerinin saptanmasından sonra “**HİSTAMİN H<sub>1</sub> RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ**” veya “**H<sub>1</sub> ANTAGONİSTLERİ**” denmiştir.

Günümüzde allerji tedavisinde, yaygın olarak kullanılan Histamin H<sub>1</sub> antagonistlerinin yanısıra, özellikle proflaktik amaçla, son yıllarda geliştirilen **histamin salınmasını inhibe eden ilaçlar** da kullanılmaktadır.

## Histamin H<sub>1</sub> Reseptör Antagonistleri

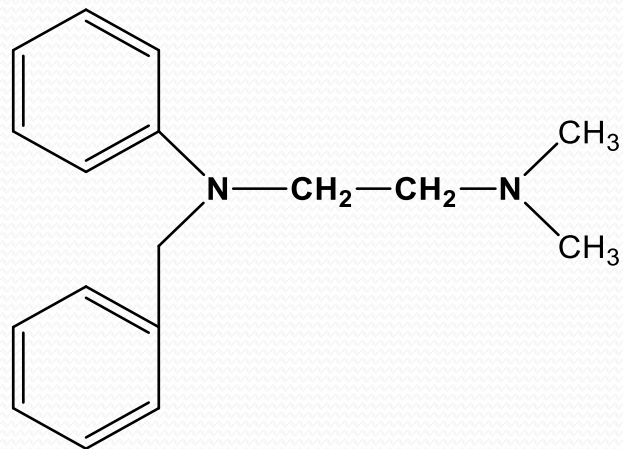
Antiallerjik-antihistaminik ilaç geliştirme çalışmaları 1933 yılında Pasteur enstitüsünde “piperoksan”ın histamin’in neden olduğu bronş spazmını giderdiğini gözlemlmeleri ile başlamıştır.



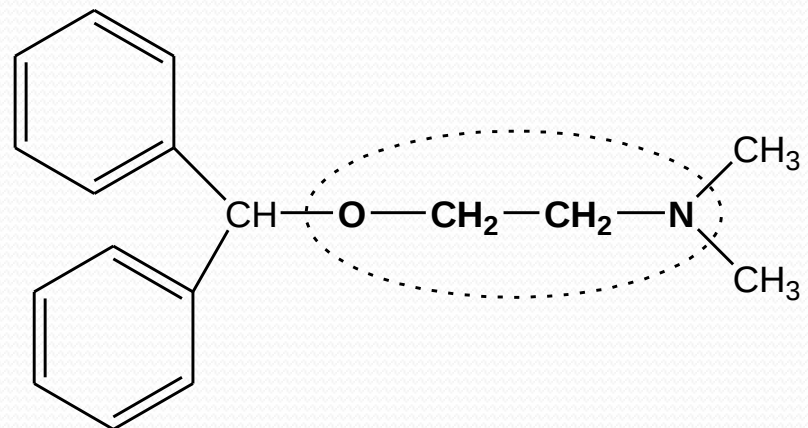
Aktiviteden sorumlu grup;  $\text{—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N}<$  (etanolamin)

1942’de etilendiamin türevi Fenbenzamin

1943’ de etanolamin türevi Difenhidramin tedaviye girmiştir.



**Fenbenzamin**



**Difenhidramin**

Sonraki yıllarda çok fazla sayıda antihistaminik bileşik geliştirilmiştir.

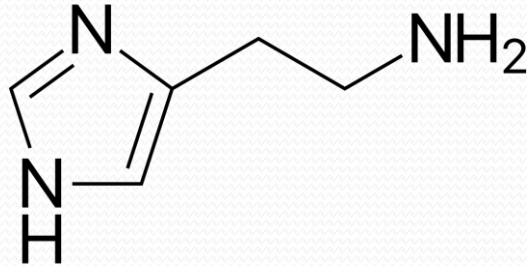
Bu ilaçları çoğu **antihistaminik etkinin yanı sıra** ciddi ölçüde **MSS depresanı** ve **sedatif**, ayrıca **antikolinerjik** etkileri de bulunmaktadır (Histamin reseptörü dışında diğer reseptörlerle de (asetilkolin, serotonin v.b. diğer bazı nörotransmitter reseptörler) etkileşim sonucu).

Bu yan etkiler, klasik veya birinci kuşak antihistaminikler olarak bilinen bileşiklerde görülür.

Yapılarına **hidrofilik gruplar** sokularak **bileşiklerin kan-beyin bariyerini aşmaları zorlaştırılmış**, **sedatif etkileri en aza indirilmiş yeni bileşikler ise İkinci Kuşak Antihistaminiklerdir.**

## ETKİ MEKANİZMASI

H<sub>1</sub> reseptör antagonistleri etkilerini histamin'in reseptör yöresiyle etkileşmesini kompetitif olarak engelleyerek gösterirler (Geri dönüşümlüdür).



**Histamin**

H<sub>1</sub> Antagonistleri histaminin yapısal benzerleridir.

İmidazol halkası yerine **ARİL** grubu taşırlar.

Histamin H<sub>1</sub> reseptörlerinin antagonist tarafından bloke edilmesi sonucu, histamine bağlı;

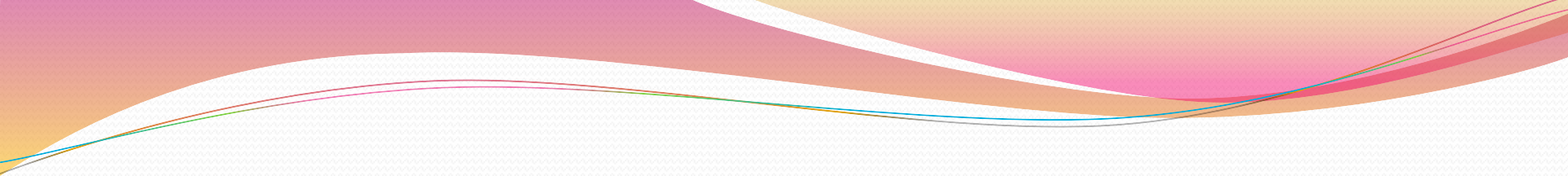
- Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artış ve bunun neden olduğu düz kas kasılmaları,
- Kapiller permeabilite artışı → ödem ve şişlikler
- Mukus sekresyonu,
- Kızarıklık, kaşıntı ve yanma hissi ortadan kalkar.

## Kullanılışları

Rinit, saman nezlesi, idiyopatik ürtiker, konjunktivit, kontakt dermatit, böcek sokması, gıda ve ilaç allejisi, gibi durumlarda → kapiller permeabilitenin artışı ile oluşan ödem ve şişliği önlerler, ayrıca sinir sonlarında histamin salıverilmesinin neden olduğu → yanma ve kaşınmayı baskırlarlar.

Antikolinerjik etkisi yüksek olan klasik antihistaminiklerden bazıları → taşıt tutması, vertigo ve hamilelik bulantıları, ayrıca radyoterapi de görülen bulantı ve kusmalarda kullanılabilirler.

Bronřiyal astımda ve sistemik anafilakside klasik antihistaminiklerin etkileri çok düşük düzeydedir. Yeni geliştirilen **setirizin** ve **loratadin** güçlü etki gösteren bileşiklerdir.



Oral, parenteral veya topik olarak kullanılabilirler.

**Sedatif etkisi yüksek olan klasik antihistaminik kullananların dikkat gerektiren işler yapmaktan kaçınmaları ve alkol kullanmamaları gerekir.**

**Bu bileşikler → MSS depresanları ile birlikte de alınmamalıdır.**

GI kanaldan iyi absorbe olurlar.

Etkileri genellikle çok hızlı gelişmez.

Maksimum plazma düzeyine 2-3 saatte ulaşır → bu düzey 4-6 saat sürer.

Etkileri uzun süreli olup, çoğunlukla 10-12 saat civarındadır.

# SINIFLANDIRILMALARI

Kimyasal Yapılarına Göre:

- **DİARİL ALKİL AMİN YAPISINDAKİ BİLEŞİKLER**

- Etilendiamin türevleri
- Aminoalkil eterler
- Aminoalkan ve alkenler

- **BAZİK SİKLİK AMİNLER**

- Piperidin türevleri
- Piperazin türevleri

- **TRİSİKLİK ALKİL AMİNLER**

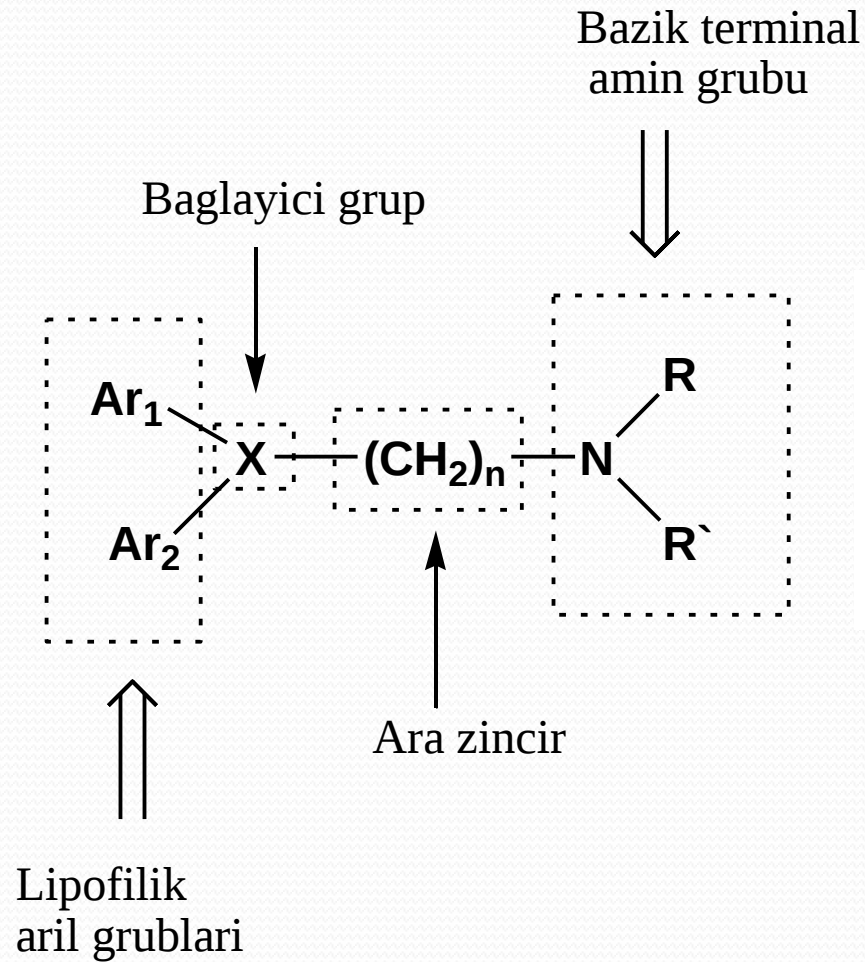
- **DİĞER ANTİHİSTAMİNİK BİLEŞİKLER**

## A) DİARİL ALKİL AMİN YAPISINDAKİ BİLEŞİKLER

Diarilalkilamin yapısındaki bileşiklerde molekülün reseptörle etkileşme bakımından iki önemli kısmı,

lipofilik aril grupları ve bazik terminal amin grubudur.

Bu iki kısım, bağlayıcı bir grup ve alifatik bir ara zincir aracılığı ile bağlanmıştır.



Bağlayıcı grup: X

N → Etilendiamin

C-O → Aminoalkileterler

C → Aminoalkan veya alken

## YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİ

1.  $H_1$  Reseptör affinitesi için molekülde lipofilik diaril bulunmalı.
2. Lipofilik kısımda aromatik gruplardan biri fenil, sübstitüefenil veya heteroaril, diğeri ise fenil veya benzil yada heteroarilmetil'dir.
3. Reseptörle optimum etkileşme bakımından, iki aril grubunun birbirine göre nonkoplanar konformasyonda bulunmaları önemlidir.
4. Aktivite hidrofobik parametrelerden çok, sterik parametrelerle bağıntılıdır.

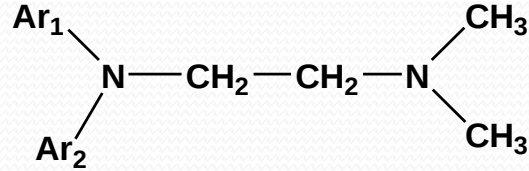
- Aromatik yapıdaki p-kloro ve p-bromo gibi sübstitüentler aktiviteyi arttırırken, aynı sübstitüentlerin o- ve m- konumlarında bulunmaları aktiviteyi azaltır.
- Mono p- sübstitüentler belli bir büyüklüğe kadar aktiviteyi arttırırlar, belli bir hacimden sonra deaktive edici etki ortaya çıkar.
- İkinci aril grubunun da sübstitüe olması (p-konumundan olsa bile) aktiviteyi düşürür.
- Bağlayıcı grup N, C-O veya C olabilir.
- Bağlayıcı grup olarak C içeren aminoalkanlar ve aminoalkil eterlerin çoğunluğu kiral yapıda olup stereoselektif reseptör bağlanması gösterirler; bunun sonucu olarak enansiyomerlerden biri (feniraminler ve karbinoksaminde S enansiyomerler) daha yüksek aktivite gösterir.

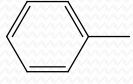
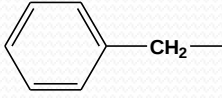
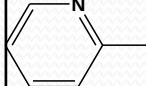
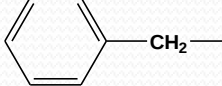
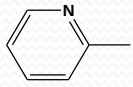
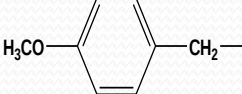
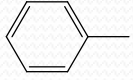
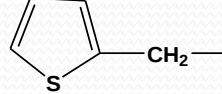
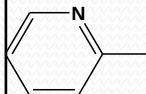
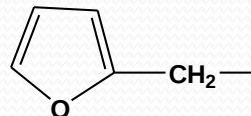
- Ara zincirde  $n = 2-3$  olmalıdır. Bu sayı terminal azot ile aril grupları arasında 5-6 Å'lük bir mesafe sağlar.
  - Ara zincirde dallanma antihistaminik aktivitenin azalmasına neden olur.
  - Doymamış karbon zinciri içeren aminoalkenlerde, asimetri sonucu geometrik izomerlerden biri daha yüksek reseptör affinitesi ve aktivite gösterir.
- Örnek: triprolidin'in E izomeri, Z izomerinden 1000 kat daha fazla aktiftir.

- Bazik terminal kısmı genellikle **dimetil amin** yapısındadır, fakat bu kısım **heterosiklik** bir halkanın parçası da olabilir.
- Reseptöre bağlanma bakımından bu grubun pKa sınırı 8.5-10 arasında olması gerekir.
- Bu özellik tuz şekline geçilerek kararlı dozaj şekillerinin hazırlanması ve çözünürlüğünün sağlanması bakımından da önemlidir.

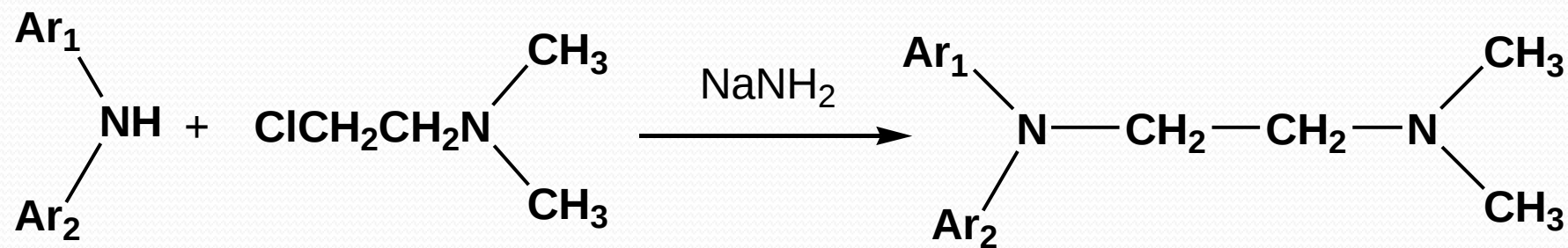
## a.Etilendiamin Türevleri

En eski antihistaminikler etilendiamin köprüsü içerirler.

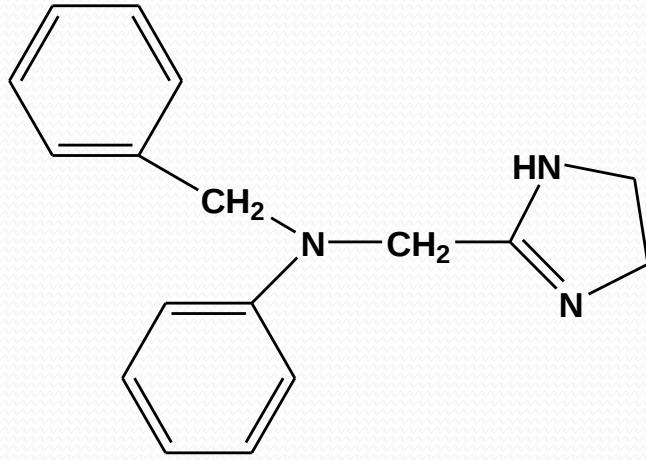


| Bileşik                                                                                              | Ar <sub>1</sub>                                                                      | Ar <sub>2</sub>                                                                       | Preparat adı                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Fenbenzamin</b><br>(N,N-dimetil-N'-benzil-N'feniletilendiamin)                                    |    |    |                                               |
| <b>Tripelenamin</b>                                                                                  |    |    | Griban <sup>R</sup>                           |
| <b>Mepiramin (pirilamin)</b><br>(N,N-dimetil-N'-(4-metoksibenzil)-N'-(2-piridil)etilendiamin) Maleat |    |    | Peditus <sup>R</sup> ,<br>Stilex <sup>R</sup> |
| <b>Metafenilen</b><br>(N,N-dimetil-N'-(2-tienilmetil)-N'-feniletilendiamin)                          |  |  |                                               |
| <b>Metafurilen</b><br>(N,N-dimetil-N'-(2-furilmetil)-N'-(2-piridil)etilendiamin)                     |  |  |                                               |

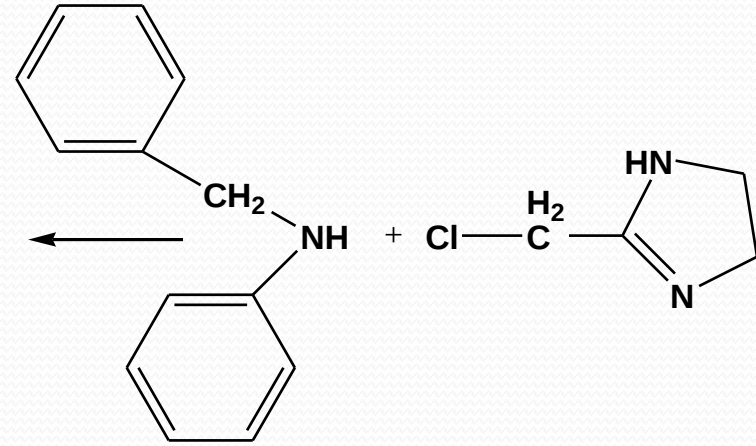
**Sentezi:**



**Antazolin**    **Antazolin fosfat** → **Allergoftal<sup>R</sup>** (göz damlası),  
**Antazolin HCl**    **Sulfarhin<sup>R</sup>** (burun merhemi)



2-(N-benzilanilinometil)imidazolin



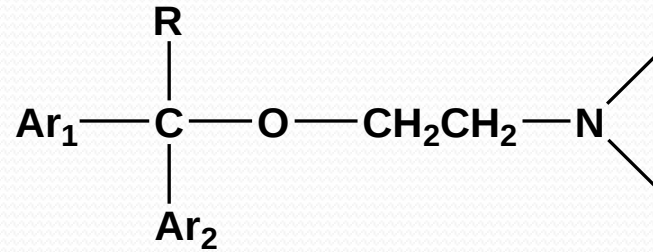
Fenilbenzilamin

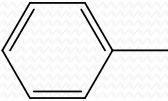
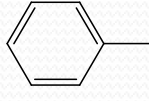
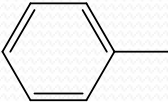
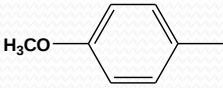
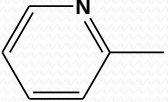
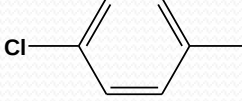
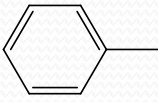
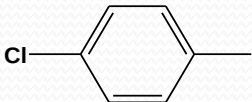
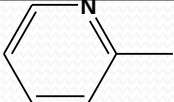
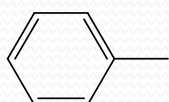
2-klorometil  
imidazolin

Etilendiamin türevleri oral yolla alındıklarında iyi absorbe olurlar.

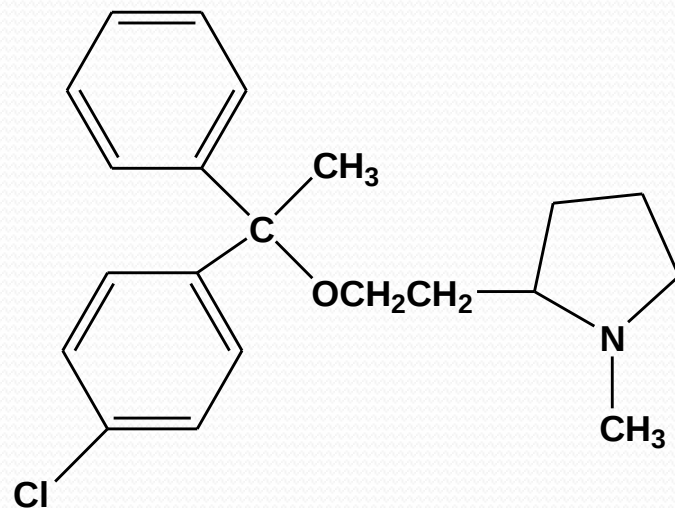
**Antazolin fosfat çözeltileri nötral olup tahriş yapmadığı için göze lokal olarak tatbik edilirler.**

## b. Aminoalkileterler



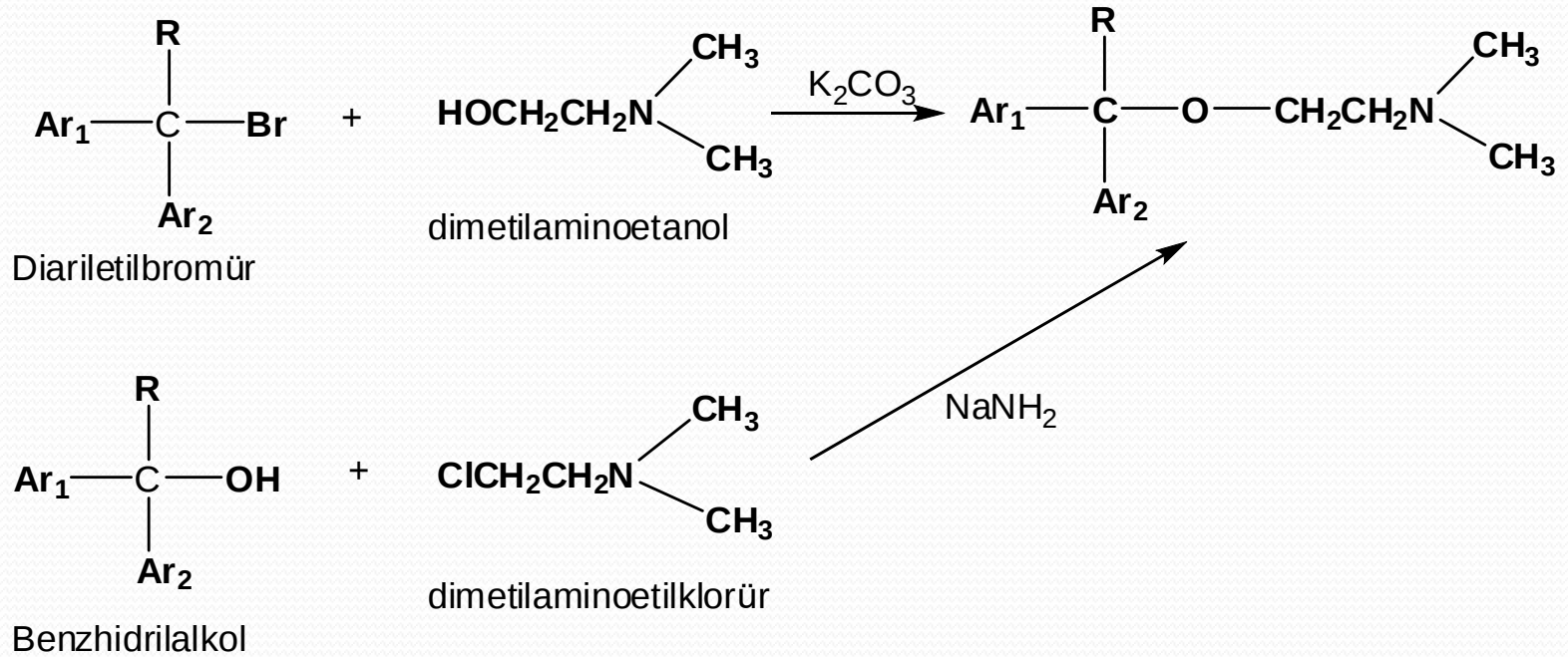
| Bileşik                                                                  | Ar <sup>1</sup>                                                                      | Ar <sup>2</sup>                                                                       | R               | Preparat adı                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Difenhidramin<br>2-(Difenil metoksi)-N,N-dimetiletanamin                 |    |    | H               | Benadryl <sup>R</sup> ,<br>Benylin <sup>R</sup> ,<br>Caladryl <sup>R</sup> ,<br>Gayaben <sup>R</sup> ,<br>Pedylin <sup>R</sup> |
| Medrilamin                                                               |    |    | H               |                                                                                                                                |
| Karbinoksamin<br>2-[(4-klorofenil)-2-piridilmetoksi]-N,N-dimetiletilamin |   |   | H               | Zyriton <sup>R</sup>                                                                                                           |
| Klorfenoksamin                                                           |  |  | CH <sub>3</sub> | Sistral <sup>R</sup>                                                                                                           |
| Doksilamin                                                               |  |  | CH <sub>3</sub> | Unisom <sup>R</sup>                                                                                                            |

## Klemastin hidrogen fumarat Tavegyl<sup>®</sup>



2-[2-[1-fenil-1-(4-klorofenil)etoksi]etil]-1-metilpirrolidin

## Sentezleri

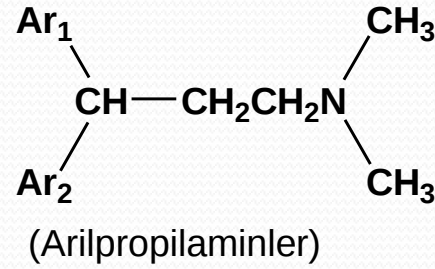


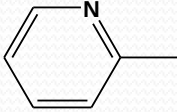
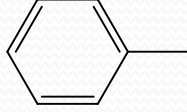
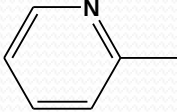
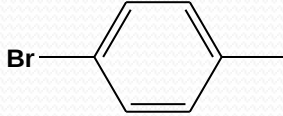
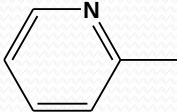
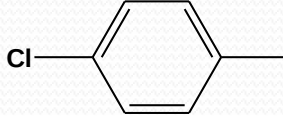
Aminoalkileterler, oral, parenteral veya lokal olarak kullanılır. Difenhidramin, antiallerjik etkiye ilave olarak sedatif, uyku verici, antitüssif ve antiemetik olarak kullanılır.

Doksilamin uyku verici olarak kullanılır.

**Difenhidramin'in 8-kloroteofilin türevi, dimenhidrinat adı ile taşıt tutması ve hamilelikte görülen bulantı ve kusmalara karşı tercih edilen bir ilaçtır.**

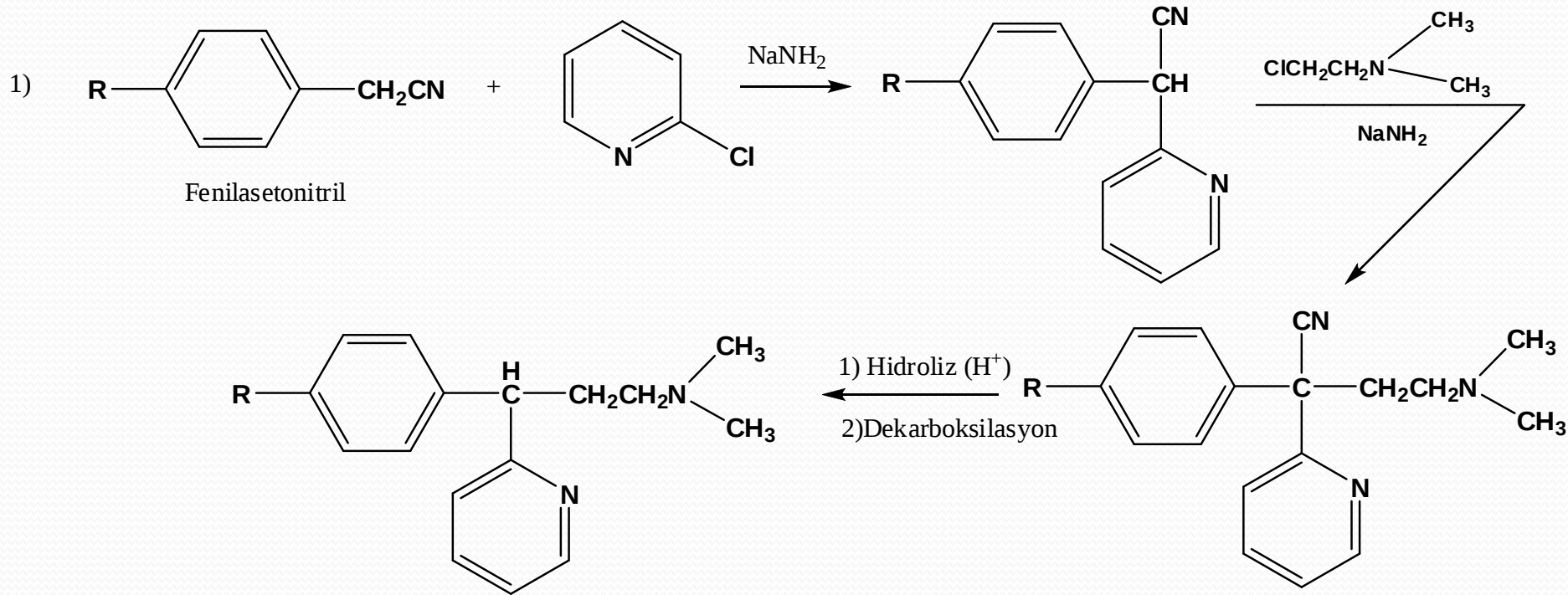
## c. 1) Aminoalkanlar



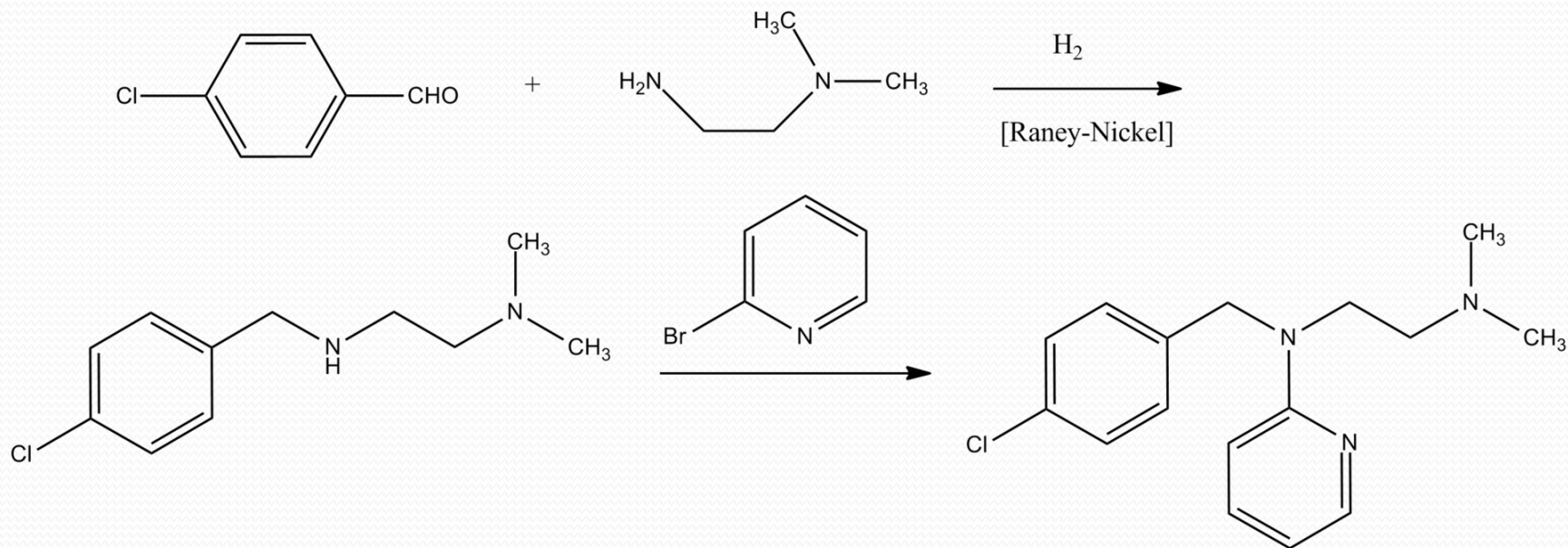
| Bileşik                                                    | Ar <sub>1</sub>                                                                     | Ar <sub>2</sub>                                                                      | Preparat adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feniramin<br>(3-fenil-3-(2-piridil)-N,N-dimetilpropilamin) |   |   | Antibeksin <sup>R</sup><br>Avil <sup>R</sup> Triaminic <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                         |
| Bromfeniramin (±)                                          |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Deksklorfeniramin (+)<br>(Dekstrobromfeniramin) (+)        |                                                                                     |                                                                                      | Disophrol <sup>R</sup><br>Repetabs <sup>R</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Klorfeniramin (±)                                          |  |  | Aferin <sup>R</sup> Corsal <sup>R</sup><br>Apex <sup>R</sup> Coryban-D <sup>R</sup><br>Benical <sup>R</sup> Coldeks <sup>R</sup><br>Corex <sup>R</sup> Theraflu<br>forte <sup>R</sup> Deksan <sup>R</sup><br>Katarin <sup>R</sup> Dristan <sup>R</sup><br>Nostil <sup>R</sup> Vicks<br>Vapadry <sup>R</sup> |
|                                                            |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Kuvvetli ve uzun etkilidirler. **Dekstro** bileşikleri rasematlardan **4-5 kez daha aktiftir.**

## Sentezleri:

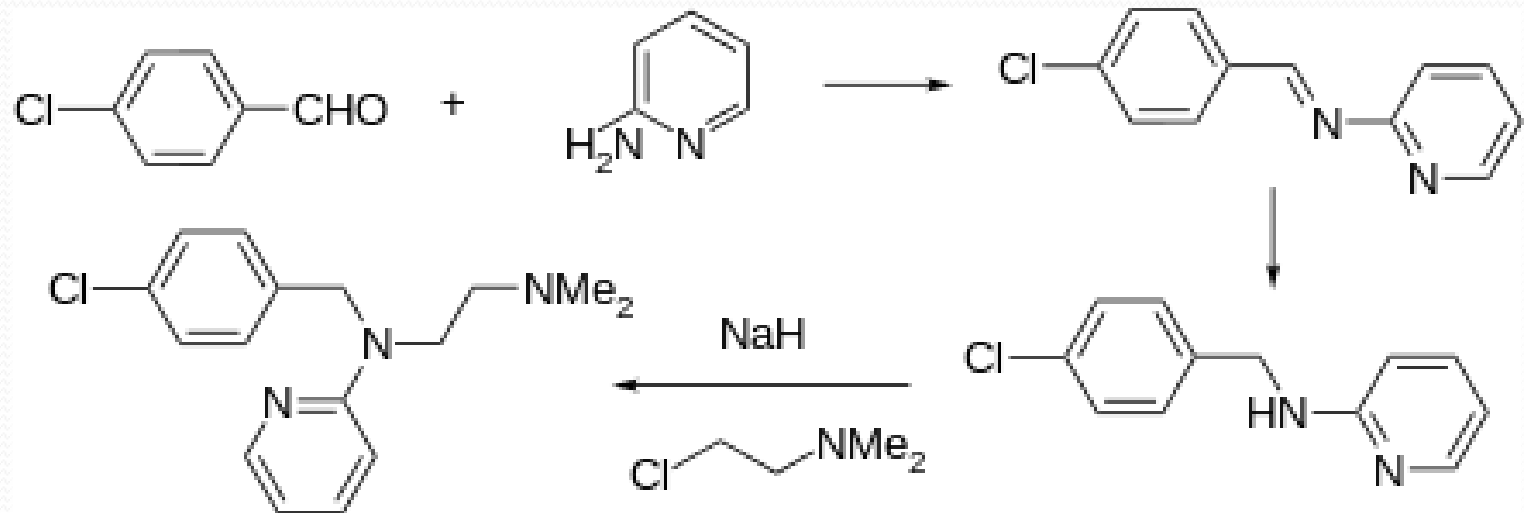


## Klorfeniramin Sentezi

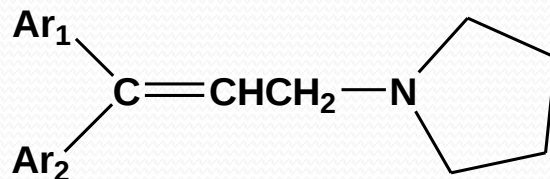


4-Klorobenzaldehit ve 1,1-dimetiletildiamin'den hareketle elde edilen Schiff bazının redüksiyonu ve daha sonra  $NaNH_2$  varlığında 2-bromopiridin ile reaksiyonu sonucu elde edilir.

## Klorfeniramin Sentezi



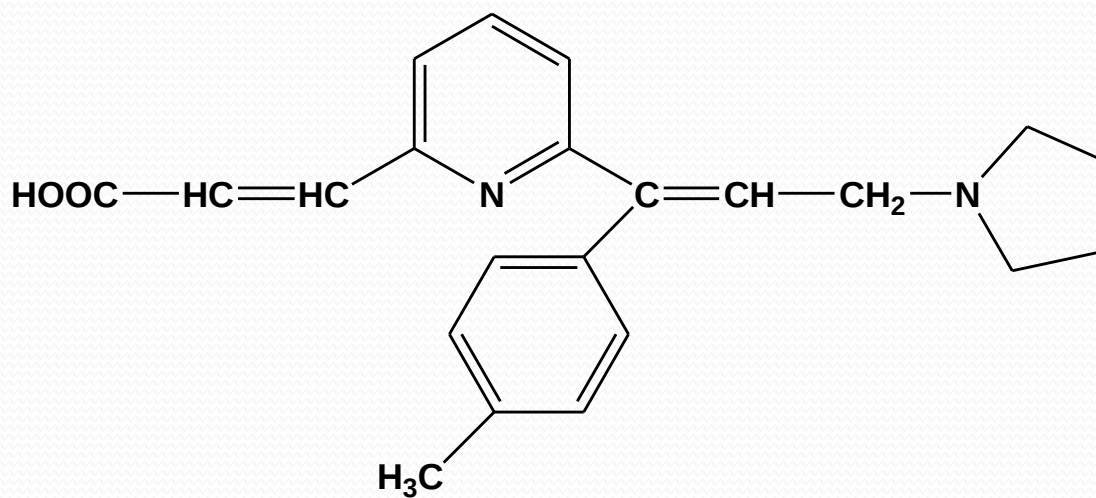
## c. 2) Aminoalkenler



| Bileşik                                                              | Ar <sub>1</sub> | Ar <sub>2</sub> | Preparat adı                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|
| Pirrobutamin<br>(E)-1-p-klorofenil-2-fenil-4-(1-pirolidinil)-2-buten |                 |                 |                                                                    |
| Tripolidin<br>(E)-2-[3-(1-pirolidinil)-1-p-tolilpropenil]piridin     |                 |                 | Actidem <sup>R</sup> Tussifed <sup>R</sup><br>Actifed <sup>R</sup> |
| Akrivastin                                                           |                 |                 | Duact <sup>R</sup><br>Semprex <sup>R</sup>                         |

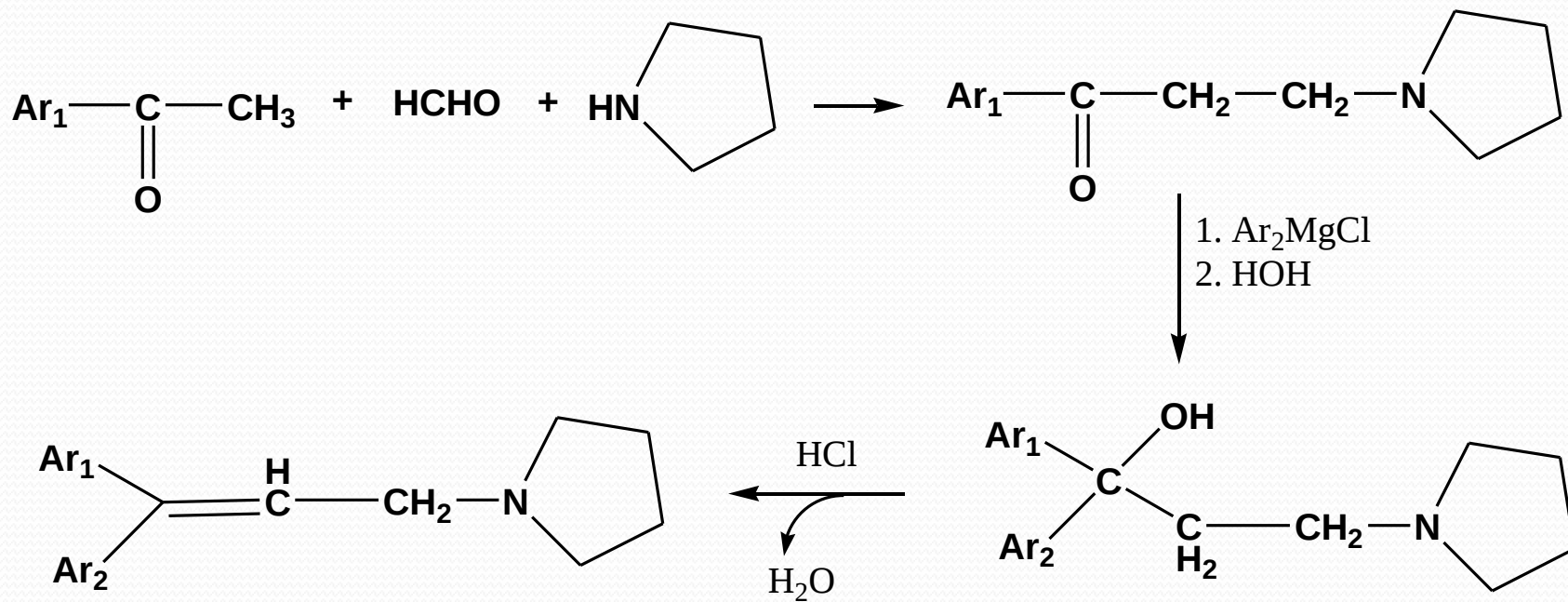
**Akrivastin**

**Semprex, Duact**

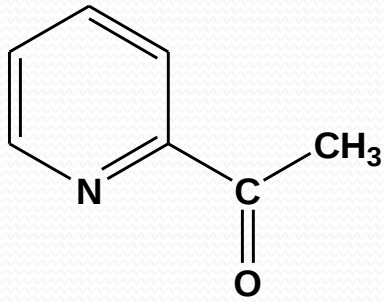


(EE)-3-[6-{1-(p-tolil)-3-(1-pirolidinil)-1-propenil}-2-piridinil]-2-propenoik asit

## Genel Sentez Yöntemi:

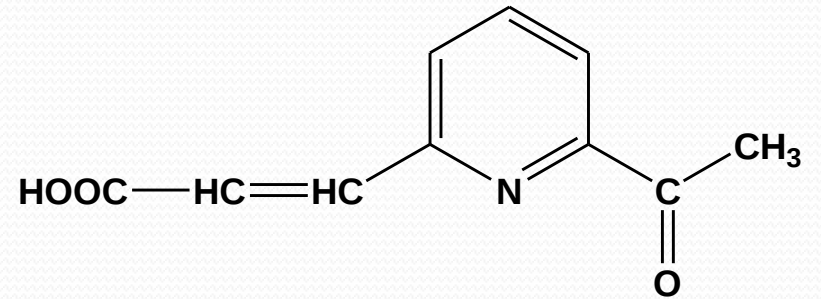


**Triprolidin sentezi için başlangıç  
maddesi**



Asetilpiridin

**Akrivastin sentezi için başlangıç  
maddesi**



3-(6-Asetil-2-piridil)propenoik asit

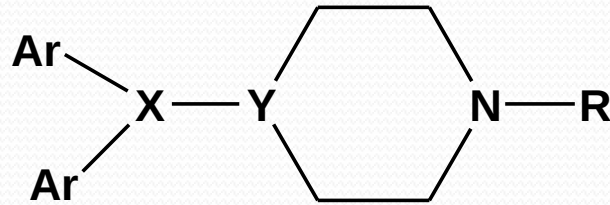
**Pirrobutamin** ve **triprolidin** kuvvetli ve uzun süreli antihistaminik etkiye sahiptirler.

**Akrivastin** triprolidin türevi bir ilaçtır. İkinci jenerasyon antihistaminiklerdendir.

Aktivitesi triprolidin kadar yüksektir.

**Zwitter ion oluşturması nedeni ile kan-beyin engelini aşamaz dolayısıyla yan etki olarak merkezi sinir sistemi depresyonu ve uyuşukluk yapmaz.**

## B) BAZİK SİKLIK AMİNLER



Y = CH  $\Rightarrow$  Piperidin

Y = N  $\Rightarrow$  Piperazin

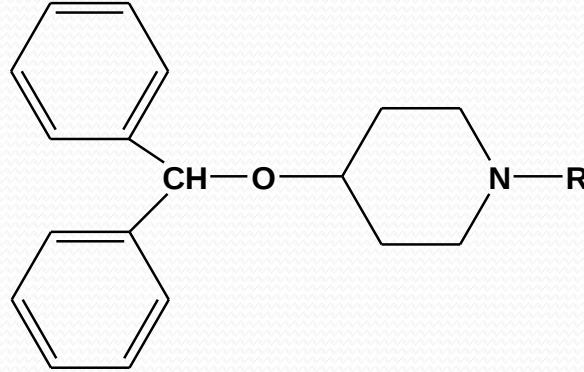
X = CH-, CHO-, CHNH-

Bu grup bileşiklerin yapı-etki ilişkileri diarilalkilamin türevlerindeki gibidir.

**Benzhidril** türevlerindeki **farmakoforik grup benzhidrilpiperidin** veya **benzhidrilpiperazindir**.

Benzimidazolin grubu içeren ikinci kuşak bileşiklerde bu grup lipofilik diaril grubu gibi görev yapar, reseptöre bağlanma benzimidazol üzerinden gerçekleşir.

**a. Piperidin Türevleri**  
**a<sub>1</sub>) Hidroksipiperidin Türevleri**



| Bileşik                                                                        |                 |          |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| <b>Difenilpiralin</b><br>4-(Difenilmetoksi)-1-metilpiperidin                   | CH <sub>3</sub> | 1. Kuşak |
| <b>Ebastin</b><br>4-(Difenilmetoksi)-1-[3-(4-tertbutilbenzoil)propil]piperidin |                 | 2. Kuşak |
|                                                                                |                 |          |

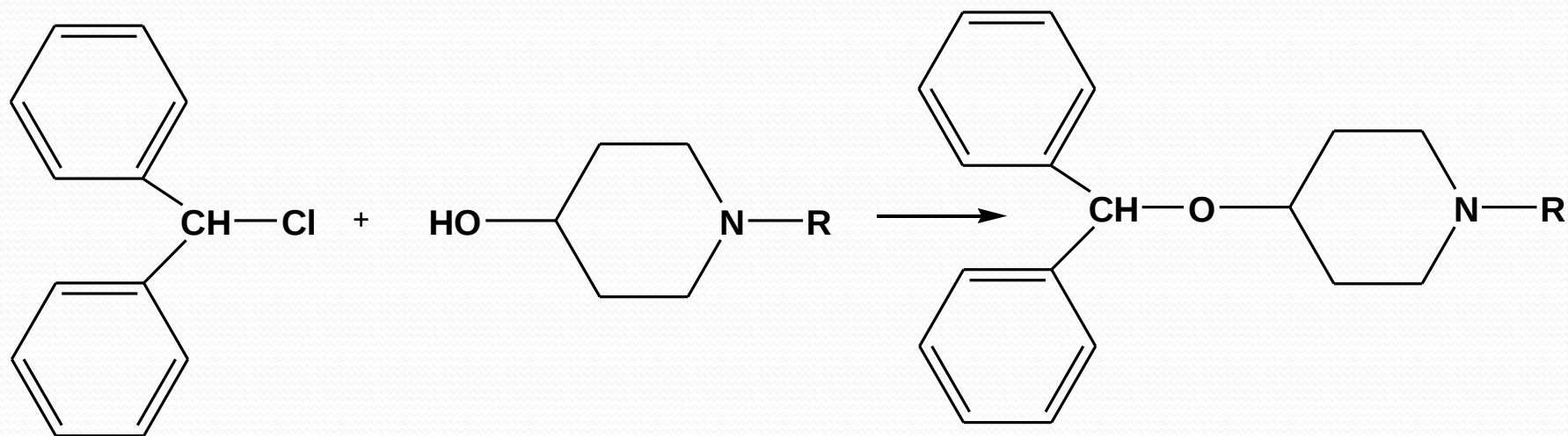
Difenilpiralin (grubun ilk örneđi) difenhidraminin siklik analogudur. Etkisi difenhidramin 6 kez daha düşüktür.

**Ebastin** 2. kuşak anthistaminiktir.

**MSS depresyonu, sedasyon ve uyuşukluk yapmaz.**

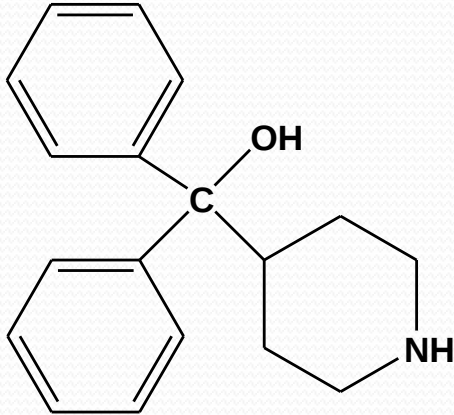
**Ebastin alındıktan sonra metabolik oksidasyon sonucu tert-butil grubundaki metillerden biri COOH grubuna dönüşür ki bu da kan beyin bariyerini aşmasını güçleştirir.**

**Sentez:**



## a<sub>2</sub>) Diğer Piperidin Türevleri

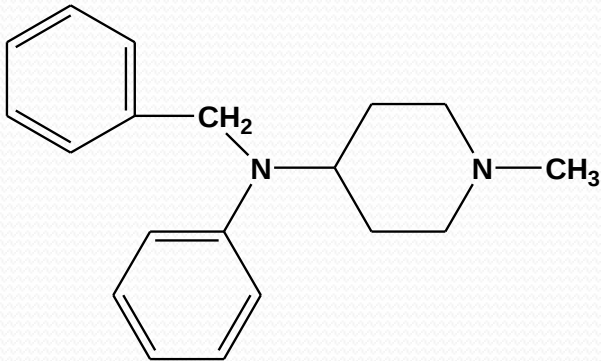
### Azasiklanol



$\alpha,\alpha$ -Difenil-4-piperidilmetanol

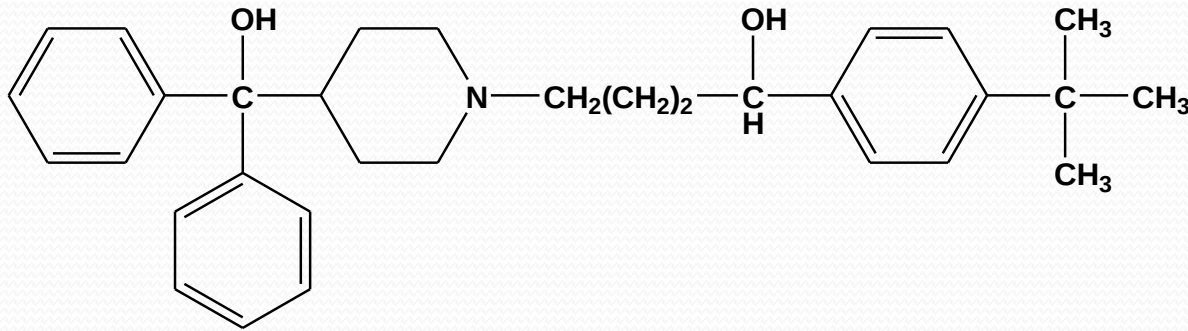
1. Kuşak kuvvetli antihistaminik bileşik. Ancak MSS üzerindeki etkileri nedeniyle bu amaçla kullanılmaz, **antipsikotik, antihalusinojenik** olarak kull.

### Bamipin Soventol Jel<sup>R</sup>



4-N-Benzilanolino-1-metilpiperidin

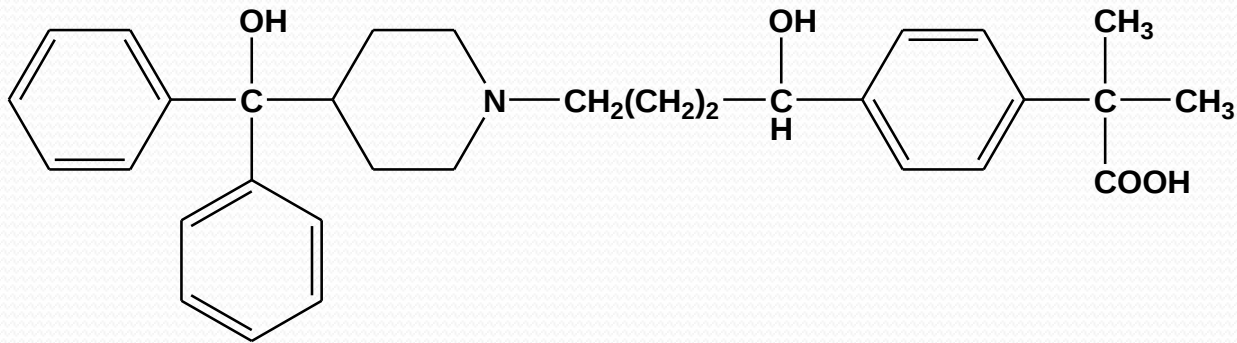
**Terfenadin** Fenadin<sup>R</sup> Hisfenadin<sup>R</sup> Refenal<sup>R</sup> Sanofen<sup>R</sup> Teldonat<sup>R</sup> Terfena<sup>R</sup> Teradin<sup>R</sup>  
Terfenolin<sup>R</sup> Terhistidin<sup>R</sup>



1-(4-Tert-butilfenil)-4-[4-(hidroksidifenilmetil)-1-piperidil]butan-1-ol

**Sedatif yan etkisi olmayan ilk bileşiktir. Ancak ciddi yan etkiler nedeniyle 1998 de piyasadan çekilmiştir.**

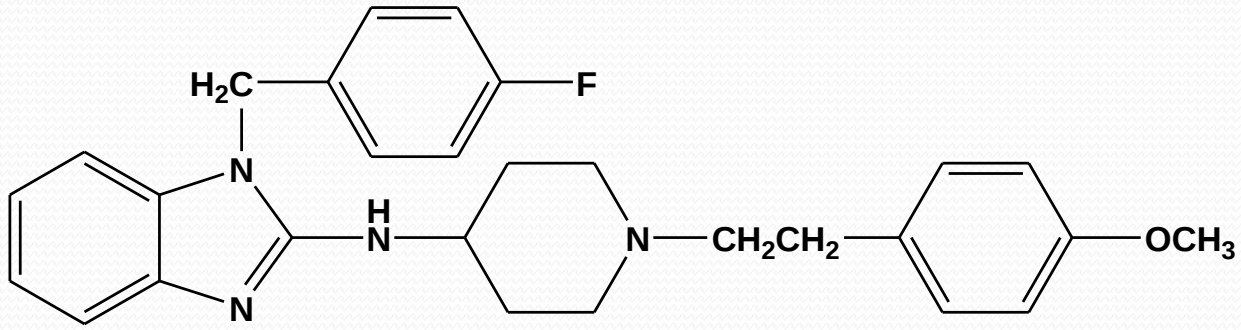
**Fexofenadin** Fexadyne<sup>R</sup> Fexofen<sup>R</sup>



4-(1-Hidroksi-4-(4-(hidroksidifenilmetil)-1-piperidinil)butil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzen asetik asit

**Terfenadinin aktif metabolitidir. Terfenadine göre daha az kardiyak toksisite gösterir. (2004 den beri kullanılıyor)**

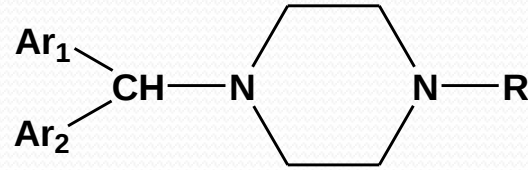
**Astemizol** Almizol<sup>R</sup> Astamin<sup>R</sup> Hismanal<sup>R</sup> Histamizol<sup>R</sup> Histazol<sup>R</sup>



1-(p-Florobenzil)-2-[[1-(p-metoksifeniletil)-4-piperidinil]amino]benzimidazol

**Seçici H<sub>1</sub> antagonistidir.** Benzimidazol halkası klasik antihistaminiklerde bulunan diaril yapısının yerini almıştır. Uzun etkili (2-3 gün), **terfenadinden daha aktiftir.** Mevsimsel allerjik rinit ve kronik ürtiker tedavisinde kullanılır.

## b) Piperazin Türevleri



| Bileşik                                                                                           | Ar <sub>1</sub> | Ar <sub>2</sub> | R                                                                       | Preparat adı                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Siklizin</b><br>1-difenilmetil-4-metilpiperazin                                                |                 |                 | -CH <sub>3</sub>                                                        | Medazine <sup>R</sup><br>(Yabancı müstahzar)                         |
| <b>Meklizin</b><br>1-[α-(4-klorofenil)benzil]-4-(3-metilbenzil)piperazin                          |                 |                 |                                                                         | Postadoxine <sup>R</sup>                                             |
| <b>Buklizin</b><br>1-[α-(4-klorofenil)benzil]-4-(4-tert-butilbenzil)piperazin                     |                 |                 |                                                                         | Longifene <sup>R</sup>                                               |
| <b>Sinnarizin</b><br>1-difenilmetil-4-[(3-fenil-2-propenil)piperazin]                             |                 |                 |                                                                         | Sefal <sup>R</sup>                                                   |
| <b>Hidroksizin</b> 2. Kuşak<br>1-[α-(4-klorofenil)benzil]-4-[(2-(2-hidroksietoksi)etil)piperazin] |                 |                 | HO—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —O—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> — | Atarax <sup>R</sup><br>Vistaril <sup>R</sup>                         |
| <b>Setirizin</b> 2. Kuşak<br>1-[α-(4-klorofenil)benzil]-4-[(2-karboksietoksi)etilpiperazin]       |                 |                 | HOOC—H <sub>2</sub> C—O—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —               | Allerset <sup>R</sup><br>Cetryn <sup>R</sup><br>Setiral <sup>R</sup> |

## Sentezleri:



Siklizin, meklizin, bukclizin orta derecede ve uzun etkilidirler. MSS de belirgin depresyon yaparlar. **Antimuskarinik** etkileride vardır. Merkezi etkileri sonucu **antiemetik** olarak da kullanılırlar. **Siklizin hariç teratojeniktirler, hamilelerde kullanılmamalı.**

**Hidroksizin** 2.kuşak bir bileşik olup **metabolik oksidasyon** ile karboksilik asit türevine (**setirizin**) dönüşür. Bu bileşğin polar olması ve **zwitter ion** oluşturma özellikleri nedeniyle kan beyin bariyerini geçemez ve **depresan etki oluşturmaz.**

Setirizin seçici bir  $H_1$  antagonistidir. MSS depresanı, antikolinerjik, ve kardiyotoksik yan etkiler görülmez.

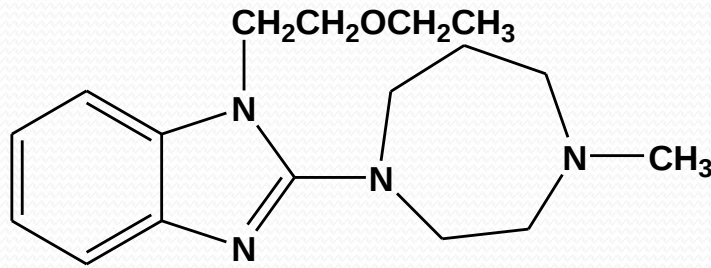
**Antihistaminik etkisinin yanında eozinofillerle etkileşmesi sonucunda kuvvetli antienflamatuvar etkiyede sahiptir.** Etki süresi uzun, günde bir defa alınır.

## Levosetirizin Xyzal<sup>R</sup>

Setirizinin aktif (R) enansiyomeridir. Setirizinden 2 kez daha aktiftir.

Ayrıca Setirizin'den daha az yan etkiye sahiptir.

**Emedastin** Emadine<sup>R</sup> (Homopiperazin türevi)



1-Etoksietil-2-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzimidazol

**Seçici H<sub>1</sub> antagonistidir.** Sedatif, antikolinergik ve serotonin antagonisti yan etkileri çok düşüktür. Allerjik rinit ve astımda orta derecede etkilidir.

## C)TRİSİKLİK ALKİLAMİNLER

Diarilalkilaminlerdeki 2 aromatik halkanın -o- konumlarından birleşmiş analoglarıdır.

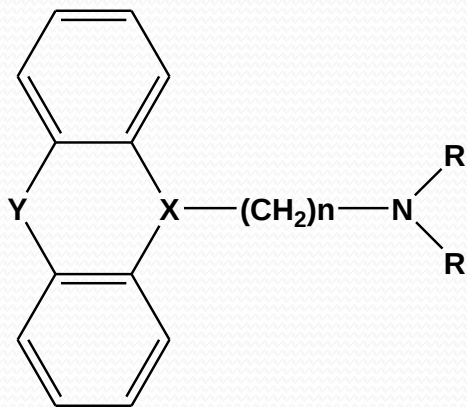
Halkaların birleşmeleri

Tiyoeter grubu ile  $\Rightarrow$  fenotiyazin

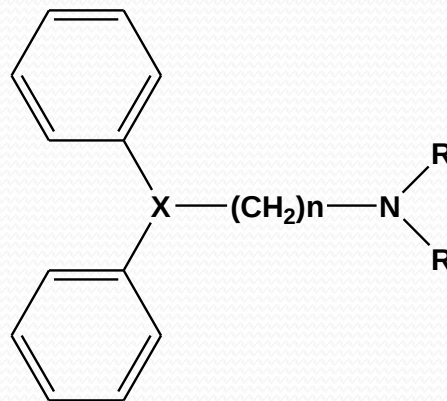
Metilenoksi grubu ile  $\Rightarrow$  dibenzoksepin

Etilen grubu ile  $\Rightarrow$  dibenzodihidroksiklohepten

Etenilen grubu ile  $\Rightarrow$  dibenzosiklohepten



Trisiklik alkilaminler



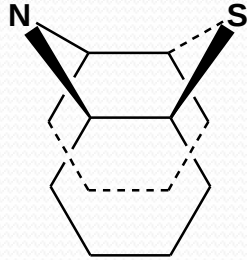
Diarilalkilamin

$X = C, CH, N$

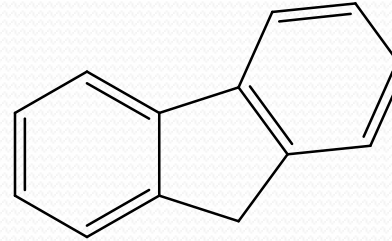
$Y = CH_2, \text{Heteroatom}, CH_2\text{-heteroatom},$   
 $CH_2CH_2, CH=CH$

Trisiklik alkilaminlerde, halkaların yapısal özellikleri nedeniyle benzen halkaları **koplanar değil**dir.

Benzen halkalarının koplanar olduğu fluoren de aktivite yoktur.



Fenotiyazin



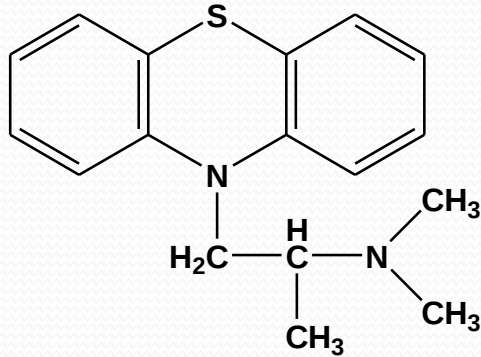
Fluoren

**Anihistaminik etkinin yanısıra nöroleptik ve antiemetik etkilidirler.**  
Ayrıca analjezik ve sedatiflerin etkisini potansiyalize ederler.

### **Yapı-Etki İlişkileri:**

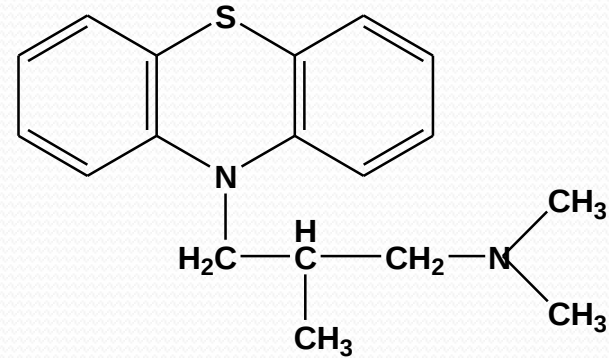
1. 2-3 C içeren ara zincirde aktivite yüksektir.
2. Ara zincirde dallanma (diarilalkilaminlerin aksine) aktivitenin yükselmesine neden olur
3. Fenotiyazin halkasının 2. konumundan sübstitüsyon antihistaminik etkinin azalması, nöroleptik etkinin artmasında neden olur.

## Prometazin Artua<sup>R</sup> Sekodin<sup>R</sup>



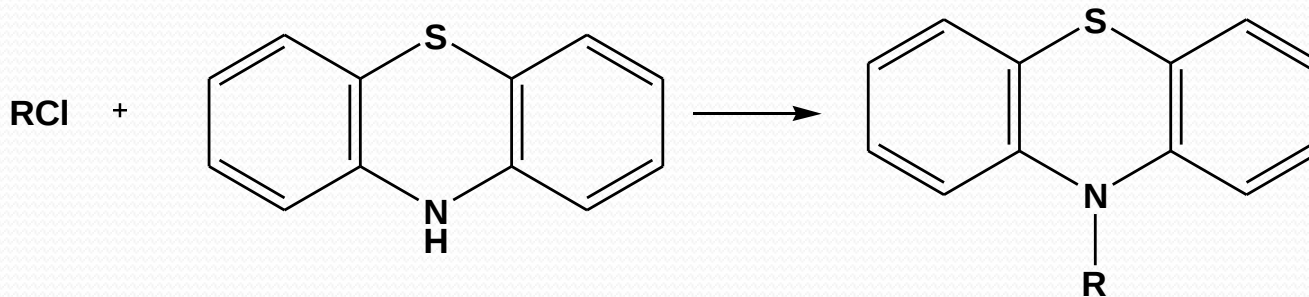
10-(2-N,N-dimetilamino)propilfenotiyazin

## Trimeprazin



10-(2-N,N-dimetilaminometil)propilfenotiyazin

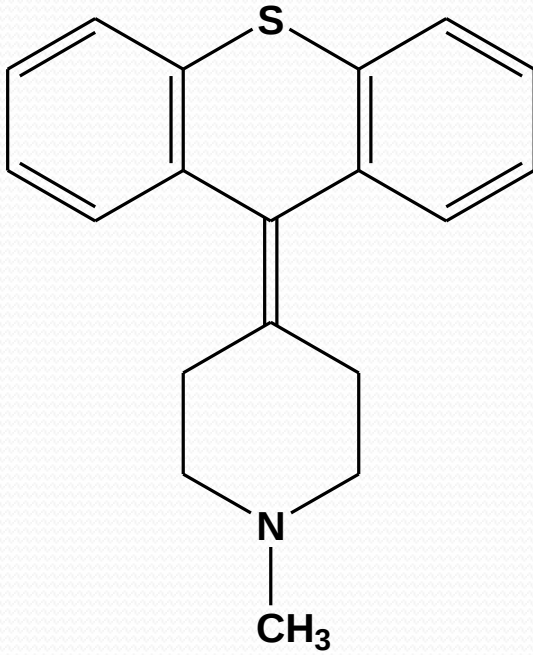
## Sentezi:



Güçlü ve uzun etkili antihistaminiktirler.  
Sedasyon yapma özellikleri yüksektir. (1. Kuşak antihistaminik)

## Diğer Trisiklik Antihistaminikler

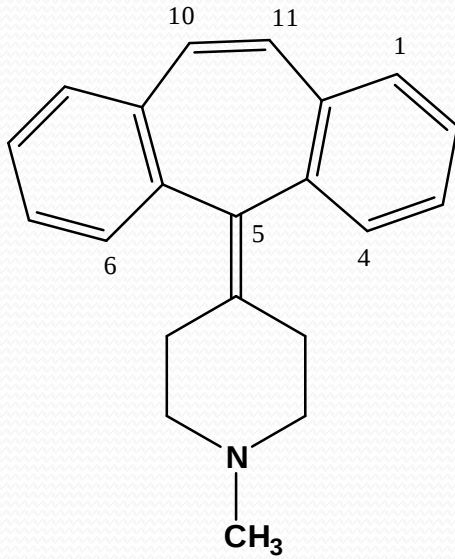
### Kalmiksen



9-(1-metil-4-piperidiniliden)tiyoksanten

Antihistaminik etkisi güçlü, ancak daha çok nöroleptik olarak kullanılır.

## Siproheptadin Prakten<sup>R</sup> Siprakten<sup>R</sup>

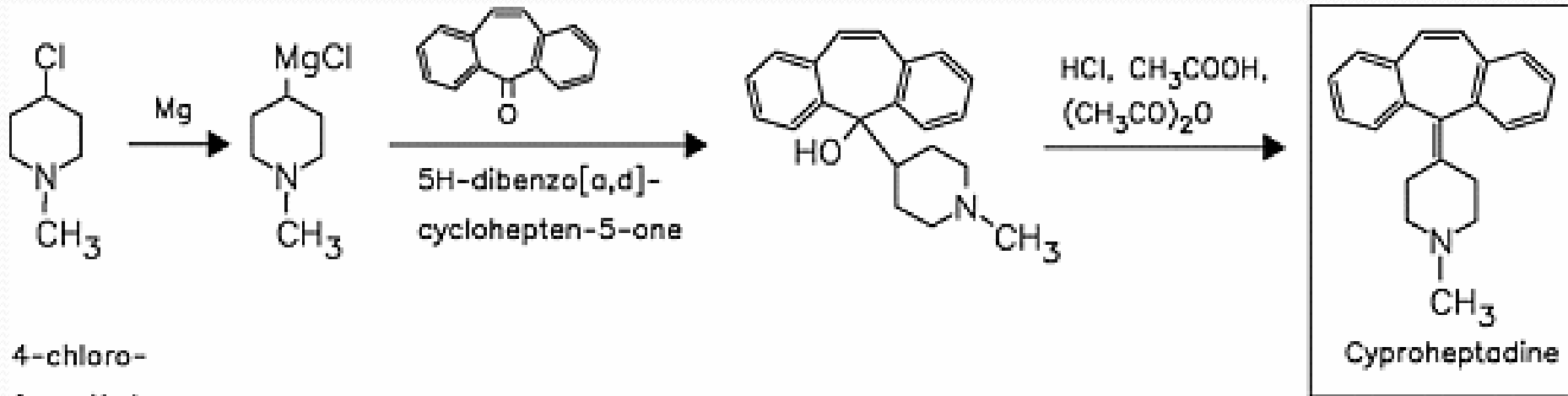


5-(1-Metil-4-piperidiniliden)-5H-  
dibenzo[a,d]siklohepten

Güçlü H<sub>1</sub> antagonistidir, ancak belirgin sedatif, kolinerjik ve seratoninerjik aktivite nedeniyle antiallerjik kullanımı sınırlıdır. Ayrıca iştah açıcı özelliği de vardır.

Siproheptadinin 10-11 konumlarındaki çifte bağın doyurulması ve benzen halkalarından birinin piridin ile yer değiştirmesi sonucu Loratadin geliştirilmiştir.

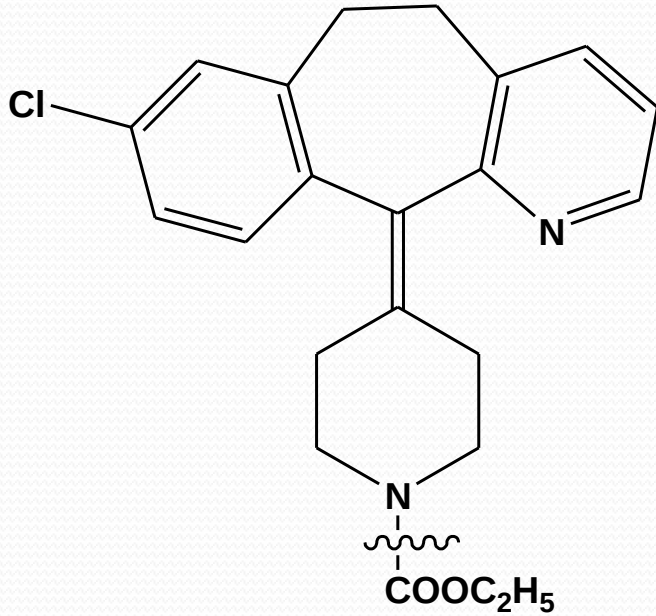
## Siproheptadin Sentezi



4-chloro-  
1-methyl  
piperidine

Cyproheptadine

**Loratadin** Alarin<sup>R</sup> Allertidin<sup>R</sup> Histadin<sup>R</sup> Loradif<sup>R</sup>

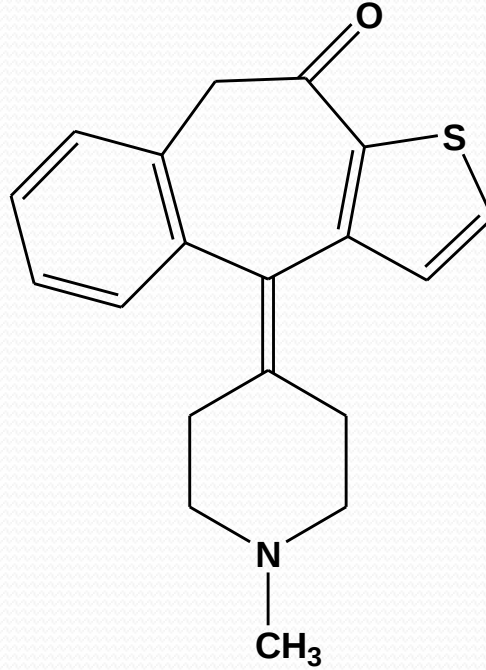


4-(8-Kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]silohepta[1,2-b]piridin-11-iliden)-1-piperidinkarboksilik asit etil ester

Güçlü ve uzun etkili, yarı ömrü yaklaşık 20 saat, karbetoksi grubu nenediyle periferik H<sub>1</sub> reseptörlere seçici etkili, sedasyon yapmaz.

**Loratadin in aktif metaboliti Desloratadin (Aerius<sup>R</sup>)**

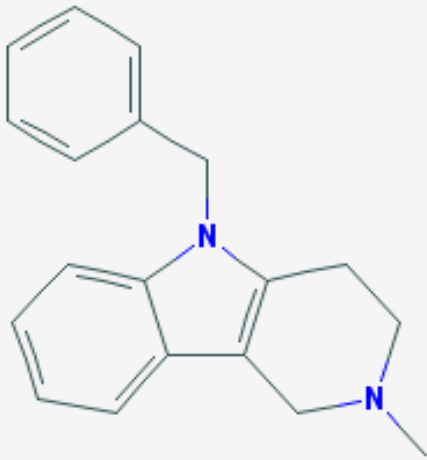
## Ketotifen Zatiden<sup>R</sup>



4,9-Dihidro-4-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-benzo[4,5]siklohepta[1,2-b]tiyofen-10-on

Kronik  rtiker ve astımda fumarat tuzu halinde kullanılır.

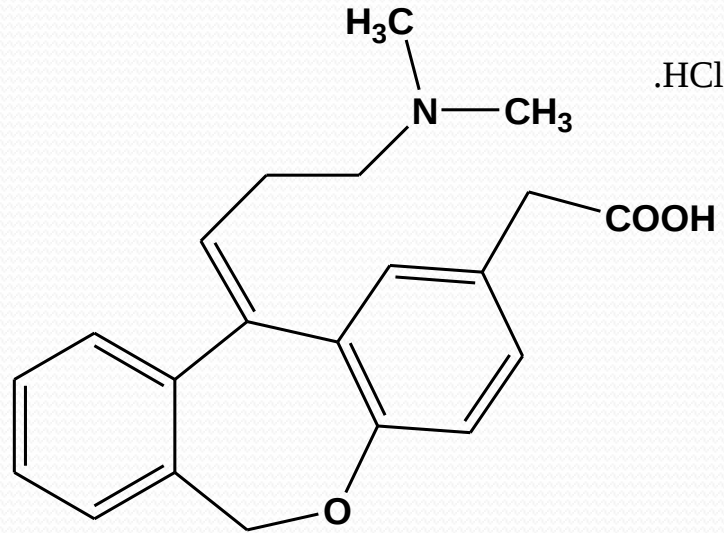
## Mebhidrolin İncidal<sup>R</sup>



5-Benzil-1,3,4,5-tetrahidro-2-metil-2-pirido[4,3-b]indol

Saman nezlesi ve allerjik rinit tedavisinde kull.

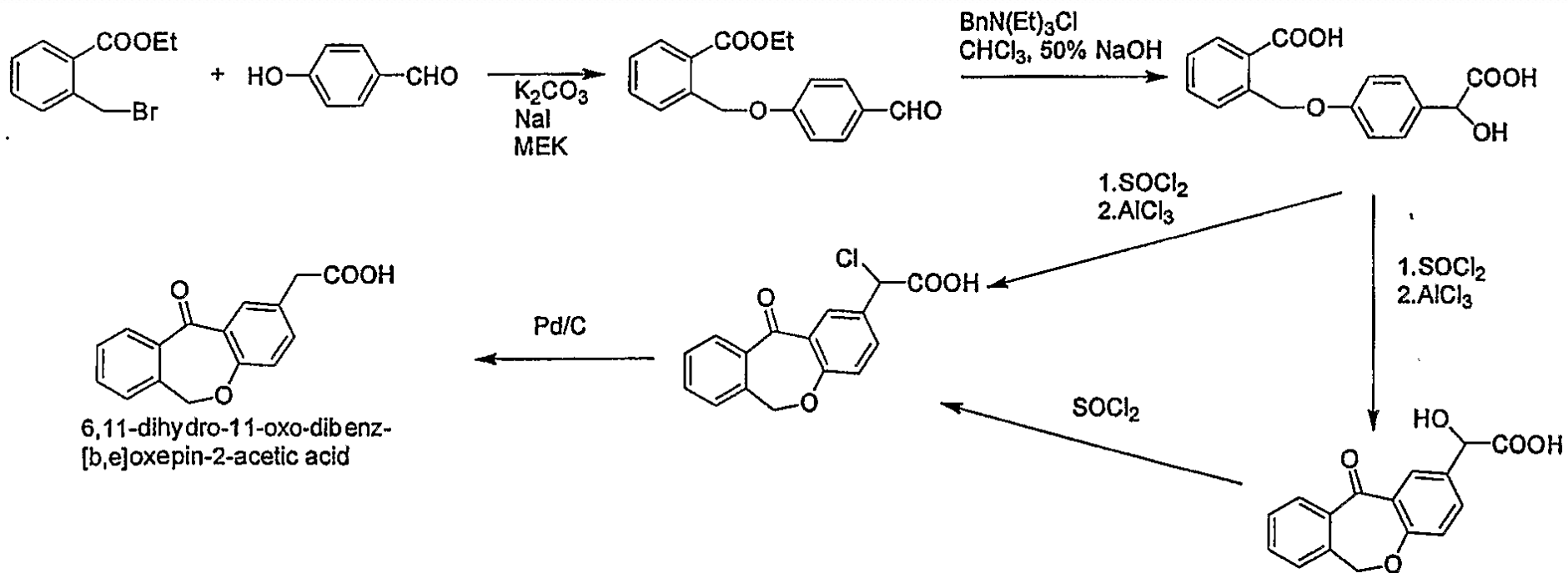
## Olopatadin Potanol<sup>R</sup>

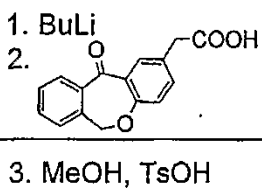
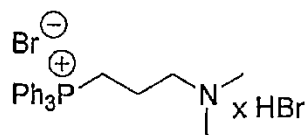


11-[(Z)-3-(Dimetilamino)propiliden]-6,11-dihidrobenz[b,e]oksepin-2-asetik asit

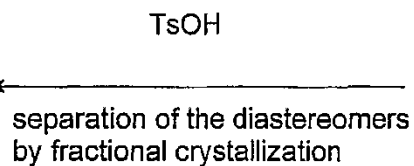
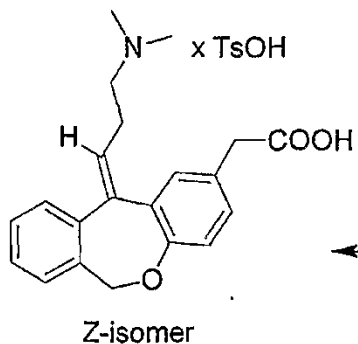
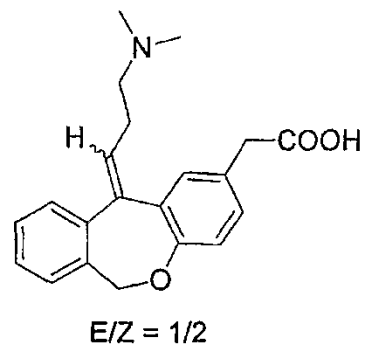
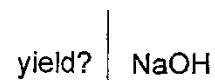
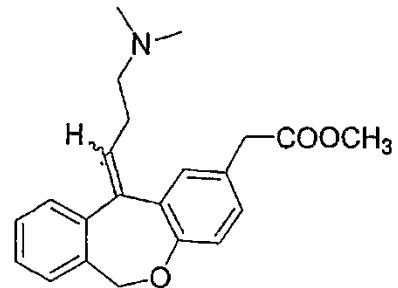
Konjuktival epitel hücrelerden histamin salınımının neden olduğu hipersensitivite reaksiyonunu önler. Allerjik konjuktivit ve semptomlarının tedavisinde kullanılır.

## Olopatadin Sentezi

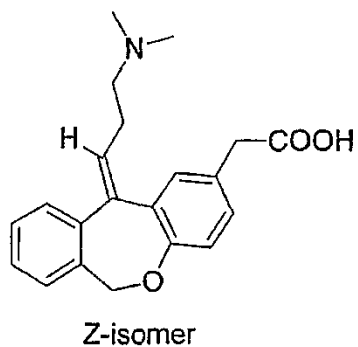
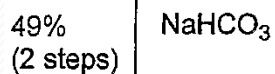




61%

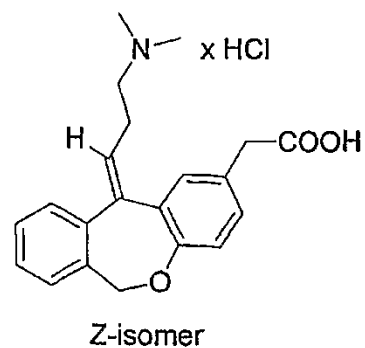


62%



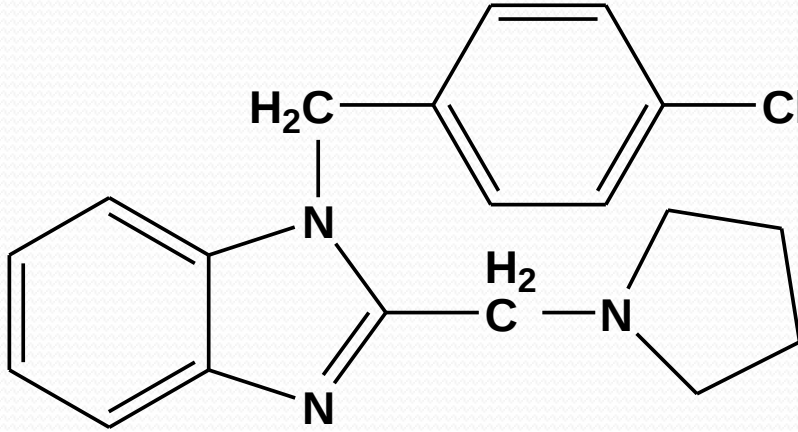
8 N HCl

80%



## D) DİĞER ANTİHİSTAMİNİK BİLEŞİKLER

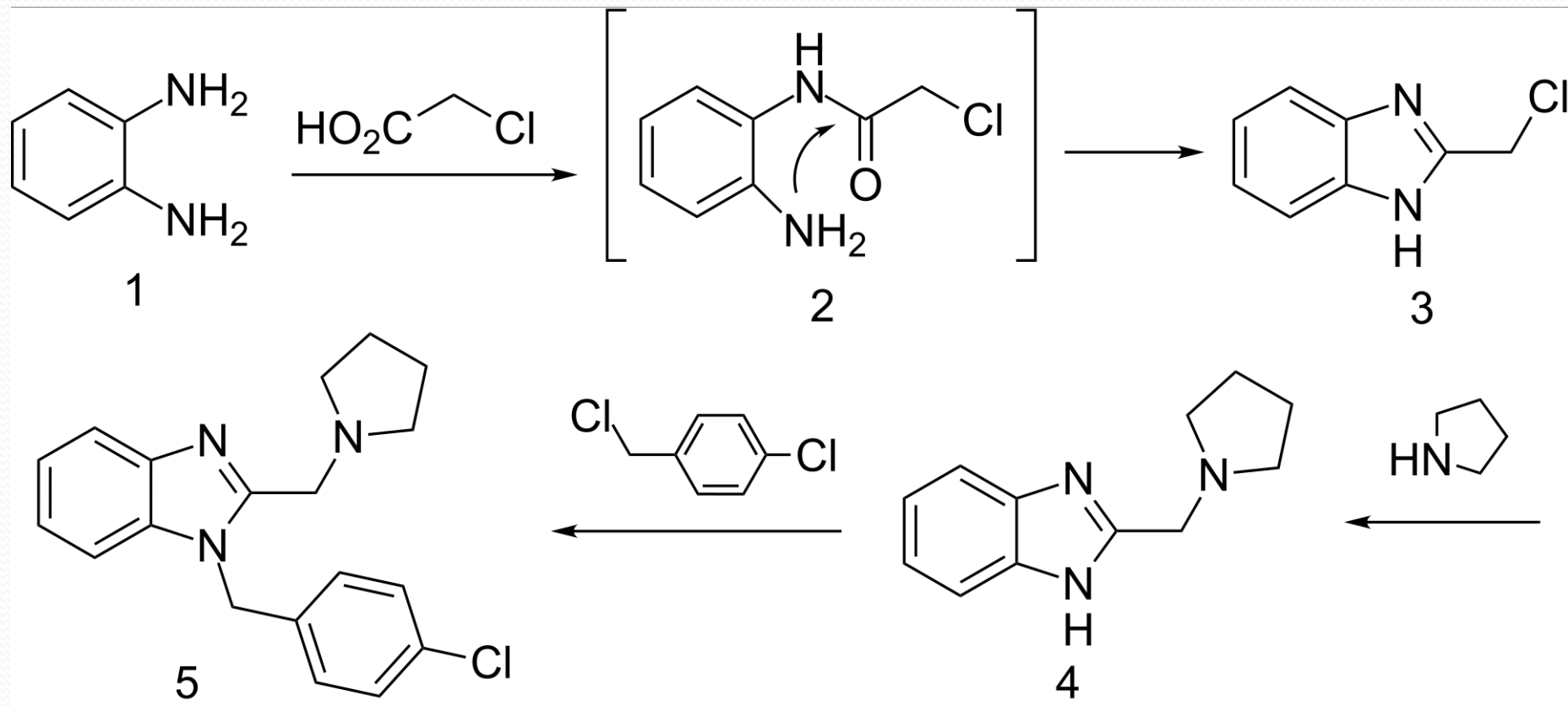
**Klemizol, Klemizol penisilin G (Histapen)**



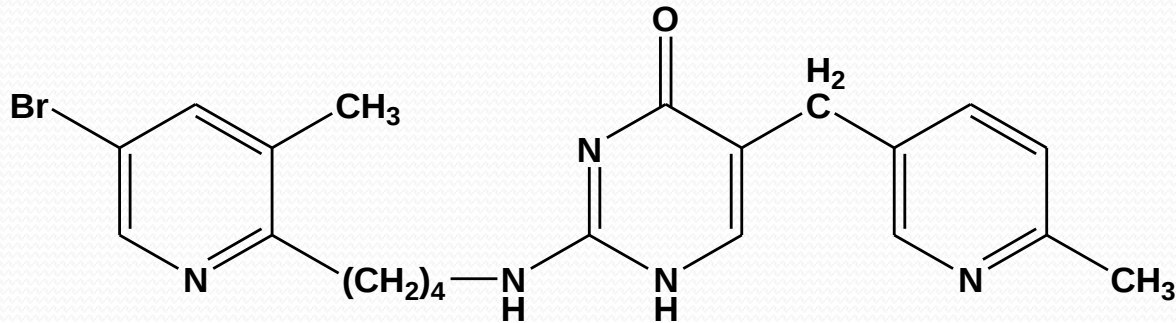
1-(4-Klorobenzil)-2-pirolidinometilbenzimidazol

Antihistaminik, depresan, antikolinerjik etkileri vardır. HCl tuzu olarak alerjik rinit, ürtiker, dermatitde kullanılır.

## Klemizol Sentezi



## Temelastin



2-[[4-(5-Bromo-3-metil-2-piridinil)butil]amino]-5-[(6-metil-3-piridinil)metil]-4  
(1H)-pirimidinon

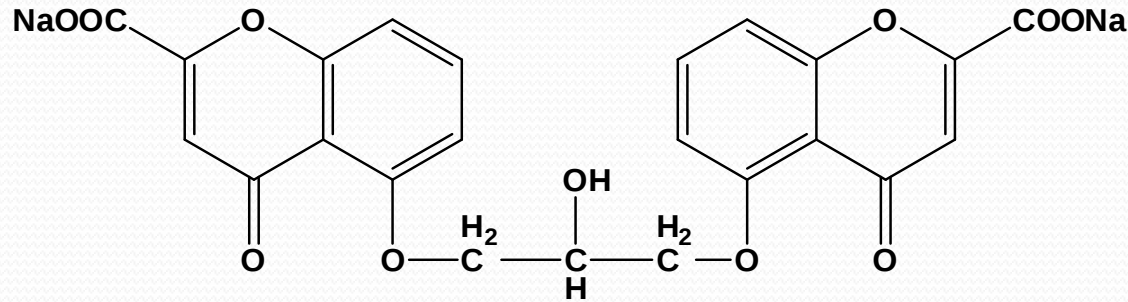
Klasik antihistaminiklerden farklı olarak sedasyon yapmaz.

Saman nezlesinde kullanılır.

## **HİSTAMİN SALIVERİLMESİNİ İNHİBE EDEN BİLEŞİKLER**

Mast hücrelerinin membranlarını stabilize ederler.  $\Rightarrow$  Hücre içi cAMP düzeyini artırır ve hücre içine kalsiyum iyonlarının girişini ve mobilizasyonunu inhibe ederler.  $\Rightarrow$  Histamin ve mediyatörlerin salıverilmesi önlenir.

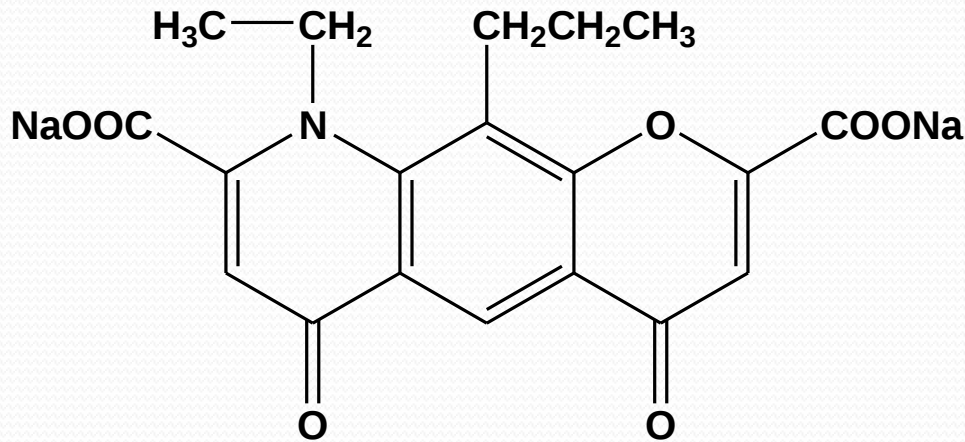
## Kromolin Sodyum Allergo-comod (göz) ve (burun)



1,3-di(2-karboksi-4-okso-kromen-5-il oksi)propan-2-ol

Akciğer, burun ve göz mukozasında etkilidir. Allerjik rinit semptomlarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılır. Etkili olabilmesi için antijenle karşılaşmadan 30 dakika önce ve rutin aralıklarla alınmalıdır.

## Nedokromil Sodyum, Tilade Mint<sup>R</sup>



9-Etil-4,6-diokso-10-propilpirano[3,2-g]kinolin-2,8-dikarboksilik asit

Yapı olarak kromoline benzer ancak farmakolojik üstünlükleri vardır. Enflamasyondan sorumlu mediyatörler ve düz kas kasılmasından salınımını da önler.