

# ADRENERJİK SİSTEM İLAÇLARI

1895 te **Edward Schäfer** (University College London), böbrek üstü bezi ekstraktının hipertansiyon yaptığını gözlemledi.

1895 te Polonyalı fizyolog **Napoleon Cybulski** tarafından böbrek üstü bezinin ekstraksiyonu ile e.e.

20 Nisan 1896 de Amerika'da göz doktoru **William H. Bates** tarafından göz ameliyatlarında kull. Keşfedildi.

1899 da **John Jacobs Abel** (Johns Hopkins Üniversitesi), izolata epinefrin dedi.

1900 de Japon **Jökichi Takamine** ve asistanı **Keizo Uenaka**, birbirinden bağımsız, adrenalini keşfetti.

1901 de Takamine , öküz ve koyun böbrek üstü bezinden elde ettiği saf izolata adrenalin dedi.

1904 te **Friedrich Stolz**(Alman) ve **Henry Drysdale Dakin** (İngiliz), laboratuvarında sentez etti.



Parke, Davis & Co cocaine with adrenalin.

(Anaesth Intensive Care 2017 | 45:3)

Doğal kaynaklı ve sentetik Adrenalin etki farkı:



stereokimyasal neden  ilaç reseptör etkileşiminde stereoselektivite önemi.

**Sempatik sinir sistemi uyarılması:**

- Kalpte hızlanma
- Bronşlarda dilatasyon
- Barsak peristaltizminde azalma
- Arteriyel basınçta yükselme
- Bazı kan damarlarında konstriksiyon (kontraksiyon).

Benzer etkileri gösteren maddeler: **SEMPATOMİMETİKLER**



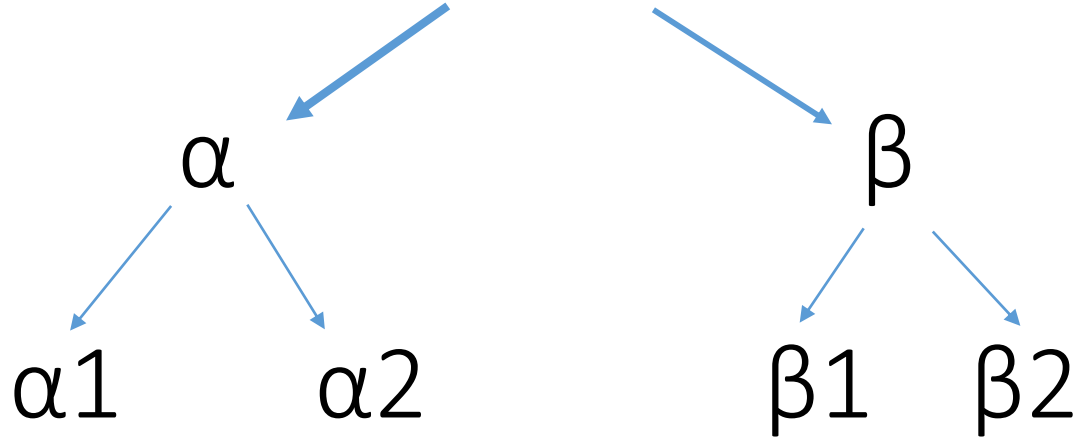
**KATEŞOLAMİN benzeri  $\beta$ -Amino fenil etan türevleri.**

Sempatik eksitasyonun tam tersine **SEMPATOLİTİK** etki ve

bu etkiyi gösteren maddeler **Sempatolitikler**

**ADRENALİN**  iki etkiyi birlikte içerir. 

# Adrenerjik reseptörler tek tip değil:



- **Noradrenalin** → Post gangliyoner fazda sentez edilir.  
Düz adaleli efektör organın sinirsel uyarı plağında serbest hale geçer → ilgili reseptör ile etkileşir.

- **Adrenalin** → Böbrek üstü bezinde sentez edilir.



Doğrudan dolaşıma geçer ve etki gösterdiği organ hücrelerinde reseptörlerle etkileşir.

# Sempatik ve parasempatik sistem aktivasyonunun cesitli organlardaki etkileri

Efektör organ	Parasempatik etki	Sempatik etki	Adrenerjik reseptör tipi
<b>Göz</b>			
Radiyal kas, iris	-	Kasılma (midriyazis)	$\alpha_1$
Sifinkter kası	Kasılma (miyozis)	-	
Siliyer kas	Yan bakış için kasılma	-	
Gözyaşı bezleri	Salgılaşma artışı	-	
<b>Kalp</b>			
Sinoatriyal düğüm	Kalp atım hızı yavaşlar	Kalp atım hızı artar	$\beta_1$
Atriyum	Kasılma azalır	Kasılma artar	$\beta_1$
Atriyoventriküler düğüm	İletim hızı azalır	İletim hızı artar	$\beta_1$
Ventriküller	-	Kasılma artar	$\beta_1$
<b>Kan damarları</b>			
Deri, mukoza	-	Kasılma	$\alpha_1$
İskelet kası	-	Kasılma	$\alpha_1$
	-	Gevşeme	$\beta_2$
Karın içi organlar	-	Kasılma	$\alpha_1$
Koroner arterler	-	Kasılma	$\alpha_1$
	-	Gevşeme	$\beta_2$
Beyin	-	Kasılma	$\alpha_1$
Üreme organları	Gevşeme	-	
Böbrek	-	Kasılma	$\alpha_1$
Toplar damarlar	-	Kasılma	$\alpha_1$
<b>Gastrointestinal sistem</b>			
Tükrük bezleri	Yoğun seröz sekresyon	İnce müköz sekresyon	$\alpha_1$
Barsak salgısı	Sekresyon artar	Amilaz aktivitesi artar	$\beta_1$
Safra kanalı	Kasılma	Gevşeme	$\beta_2$
Hareket ve tonus	Artar	Azalır	$\alpha_2, \beta_2$
Sifinkter	Gevşeme	Kasılma	$\alpha_1$
<b>Pankreas</b>			
Endokrin	-	İnsülin salınımı azalır	$\alpha_2$
		İnsülin salınımı artar	$\beta_2$
<b>Bronş sistemi</b>			
Kas	Kasılma	Gevşeme	$\beta_2$
Salgı bezleri	Gevşeme	İnhibisyon	$\beta_1$
<b>Deri</b>			
Ter bezleri	-	Salgı	Kolinerjik
<b>Böbrek ve idrar yolları</b>			
Renin salgılanması	-	Artar	$\beta_1$
İdrar kesesi duvarı kası	Kasılma	Gevşeme	$\beta_2$
Sifinkter	Gevşeme	Kasılma	$\alpha_1$
<b>Seks organları</b>			
Uterus	-	Kasılma	$\alpha_1$
		Gevşeme	$\beta_2$
<b>Metabolizma</b>			
Karaciğer	Glikojenezis	Glikojenoliz artar	$\beta_2$
		Glükoneogenez artar	$\beta_2$
Yağ hücreleri	-	Lipoliz artar	$\beta_1$
İskelet kası	-	Glikojenoliz artar	$\beta_2$

Organ	Reseptör	Aktivite
Kalp	$\beta_1$	Kalp frekans artışı Kontraksiyon artışı Çalışma hızı artışı
<b>DAMARLAR</b>		
İskelet adale d.	$\alpha_1 + \beta_2$	Kontraksiyon+dilatasyon
Beyin d.	$\alpha_1$	Kontraksiyon
Cilt ve mukoza d.	$\alpha_1$	Kontraksiyon
Kalp d.	$\alpha_1 + \beta_2$	Kontraksiyon+dilatasyon
Böbrek ve karın içi d.	$\alpha_1$	Kontraksiyon
<b>BRONŞLAR</b>		
Bronş adaleleri	$\beta_2$	Rölaksasyon
Bronş bezleri	$\beta_1$	İnhibisyon
<b>BARSAK adaleleri</b>	$\beta_1$	Rölaksasyon

**$\alpha$  reseptörler, post gangliyoner fazda sentez edilen NORADRENALİN ile etkileşirler**

**$\beta$  reseptörler, ADRENALİN ve İZOPRENALİN ile etkileşirler.**

**$\beta_1$  reseptörler, Dobutamin;**

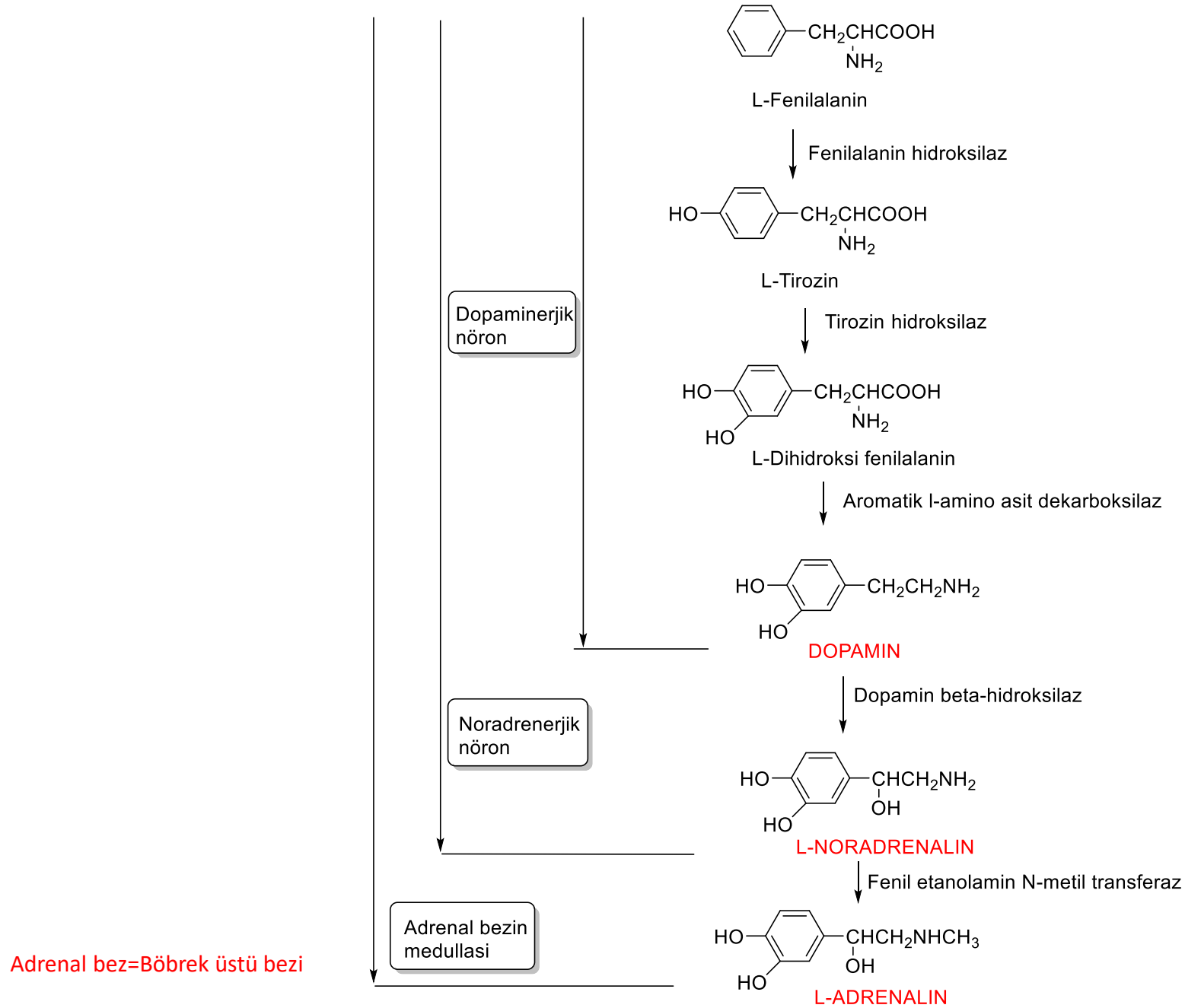
**$\beta_2$  reseptörler, isoxsuprin, salbutamol, orciprenalin, terbutalin ile etkileşir.**

**GENEL:**

**$\beta_1$  reseptörler  $\Rightarrow$  KARDİYAL RESEPTÖRLER**

**$\beta_2$  reseptörler  $\Rightarrow$  BRONŞİYAL RESEPTÖRLER**

# Sempat-Adrenal nöromedyatörlerin Biyosentezi



# ADRENERJİK SİSTEM İLAÇLARI

## I-SEMPATOMİMETİKLER

- a) Direkt Etkili Sempatometikler
- b) Endirekt Etkili Sempatometikler

## II-SEMPATOLİTİKLER

# I-SEMPATOMİMETİKLER

## a) Direkt Etkili Sempatomimetikler

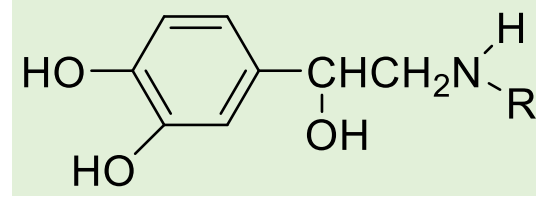
### A-Adrenalin Grubu

1-Difenolik Türevler (Kateşolaminler)

2-Monofenolik Türevler

### B-İmidazolin Türevleri

# Kateşolaminler



	R	Adı	
<b>Böbrek üstü medullasında biyosentezi sağlanan kateşolaminler, medullada konsantre edilir.</b>  <b>Oranları:</b> %90 Adrenalin %10 Noradrenalin %0.1 İsoiprenalin	-H	Noradrenalin (Norepinefrin) HCl, (Arterenol) Bitartarat, (Levophed)	α → Periferik etki
	-CH <sub>3</sub>	Adrenalin (Epinefrin) HCl, (Adrenalin amp. Dyspne-Inhal Konjekta)	β <sub>1</sub> → Kalpte etki Kardial R.
		İsoiprenalin SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (Aludrin)	β <sub>2</sub> → Akciğerlerde etki Bronşiyal R.

Ahlquist → Sterik farklılıkları olan kateşolaminlerle etkileşen reseptör farklı → Farmakolojik sonuçlar farklı olacaktır.



Farklı reseptöre ilgi a- Kimyasal yapı farkı  
doğal sonucu olarak



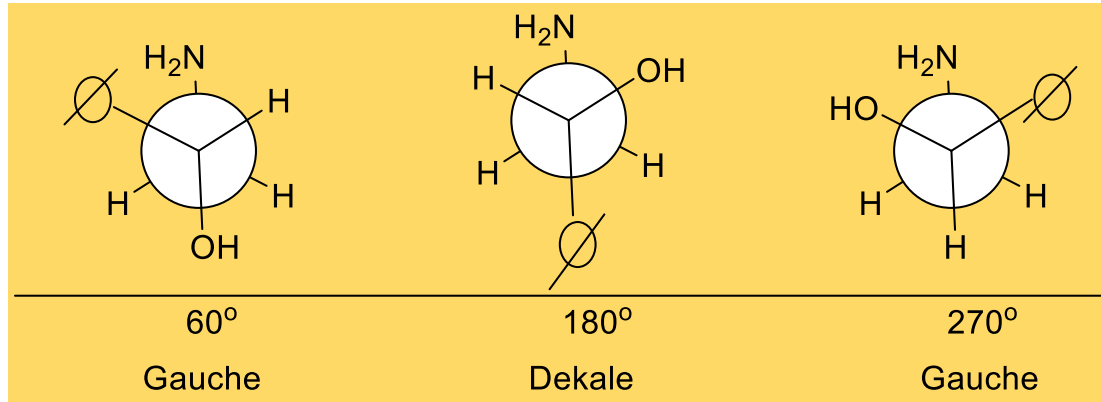
b- Farklı fizikokimyasal özellikler

\* »N»a bağlı alkil grubu farklılığı → **Bazisite**  
**Çözünürlük** büyük fark yok.

O halde?

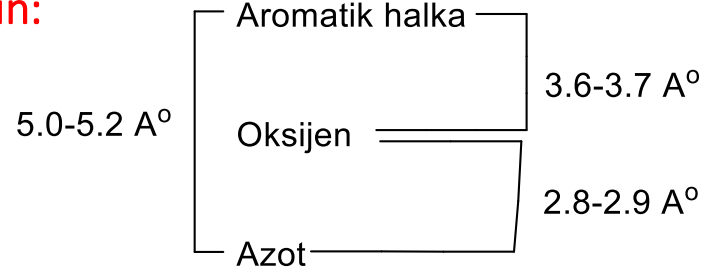
- Kateşolaminlerin konformasyonel özellikleri  **$^1\text{H}$  NMR spektral incelemeler, kuantum mekanik hesaplamalar** ile aydınlatılmıştır:

C---C yan zincir ROTAMER'ler verir:



Pullmann ve arkadaşları Fenil etil amin türevleri için  
Gauche ve Dekale stabil

**Beta adrenerjik reseptörler için:**

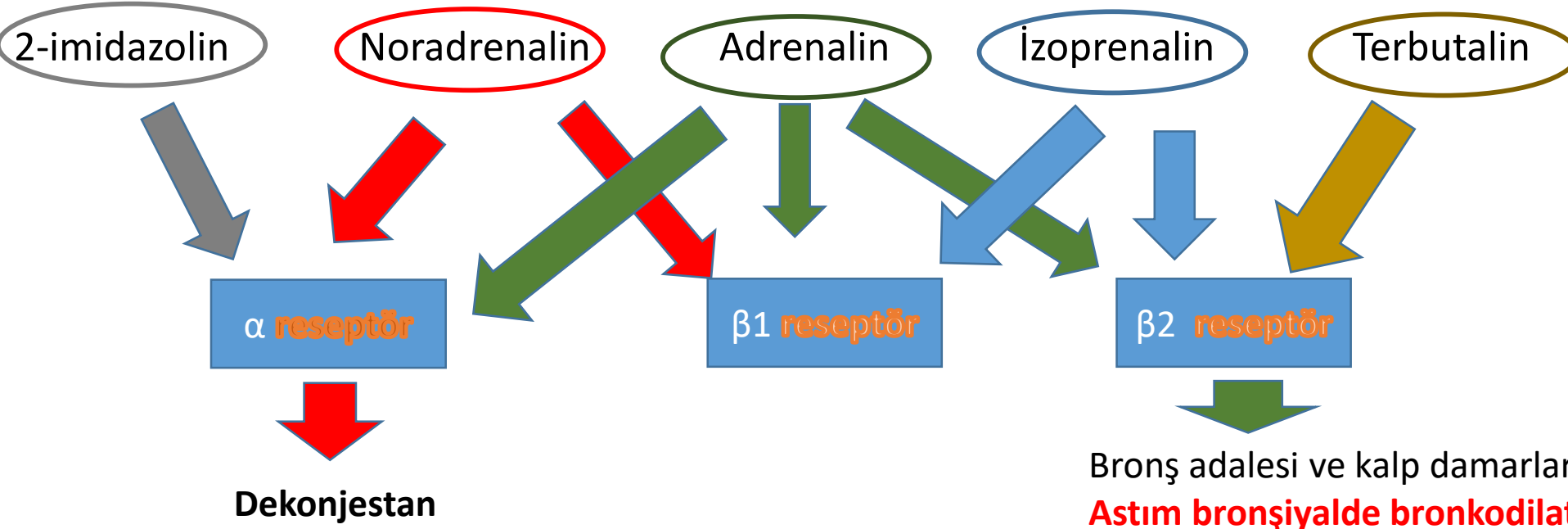


Courriere ve ark.  $\alpha$  adrenerjik reseptörler  $\Rightarrow$  Gauche

(Adrenalin)

$\beta$  adrenerjik reseptörler  $\Rightarrow$  Dekale

(İzoprenalin)



**Ortak ve benzer yapı bölümüne rağmen farklı reseptör ile etkileşim farklı farmakolojik aktivite**  
 $\downarrow$   
**Farklı tedavi amacı ile kullanım**

Kateşolaminler asimetrik «\*C» atomu taşır:  Enansiyomerler verir.

Reseptörlere karşı stereoselektif etkili enansiyomerler:

	İzafi değer	Aktivite (-)/(+) oran
D-(-)-Adrenalin L-(+)-Adrenalin	58.3 1.3	45
D-(-)-Noradrenalin L-(+)-Noradrenalin	1 0.014	70
D-(-)-İzoproterenol L-(+)-İzoproterenol	270 0.33	800

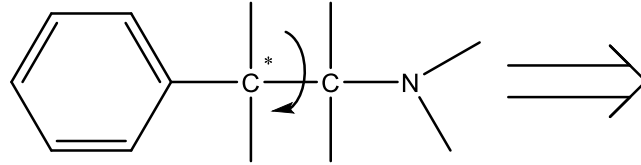
Adrenerjik etkiden sorumlu moleküler özellik: Enansiyomer konfigürasyonu değil.



Fenil etil amin iskeleti temel şart



Ortak iskelet



Fizyolojik şartlarda  
2-Feniletilamonyum



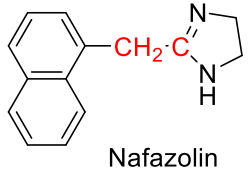
Φ.....Bazik 'N' atomu



2 «C» olan bir zincir

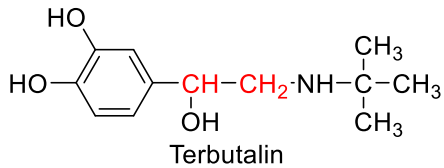


- zincir uzunluğu  
- «N» atomunun alkilasyonu aktivite optimizasyonunda önemli



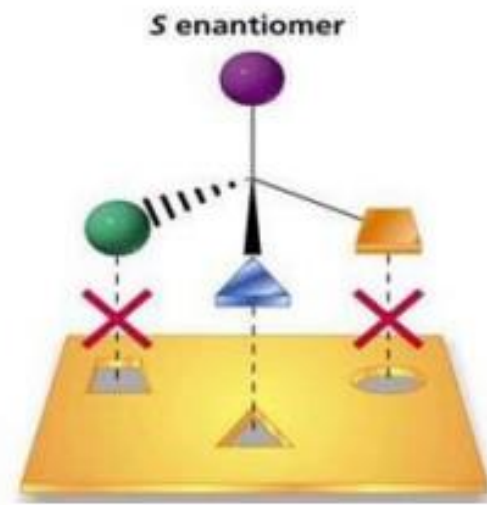
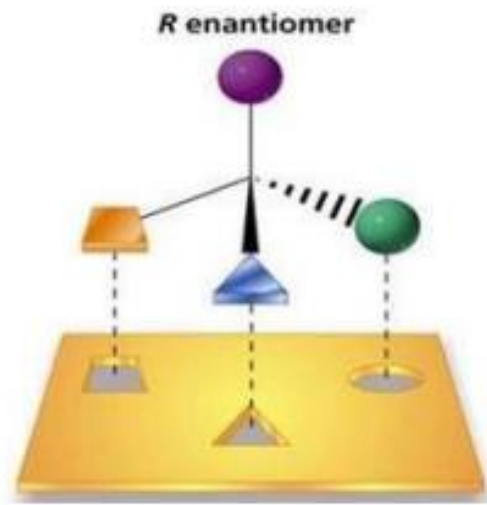
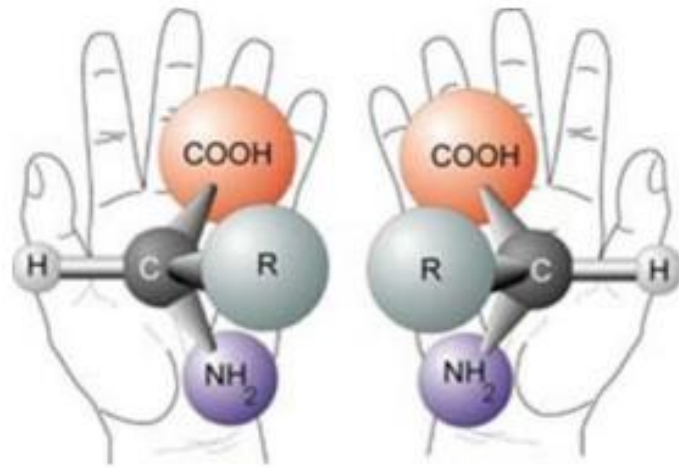
Nafazolin

→ α1 reseptöre etkili



Terbutalin

→ β2 reseptöre etkili



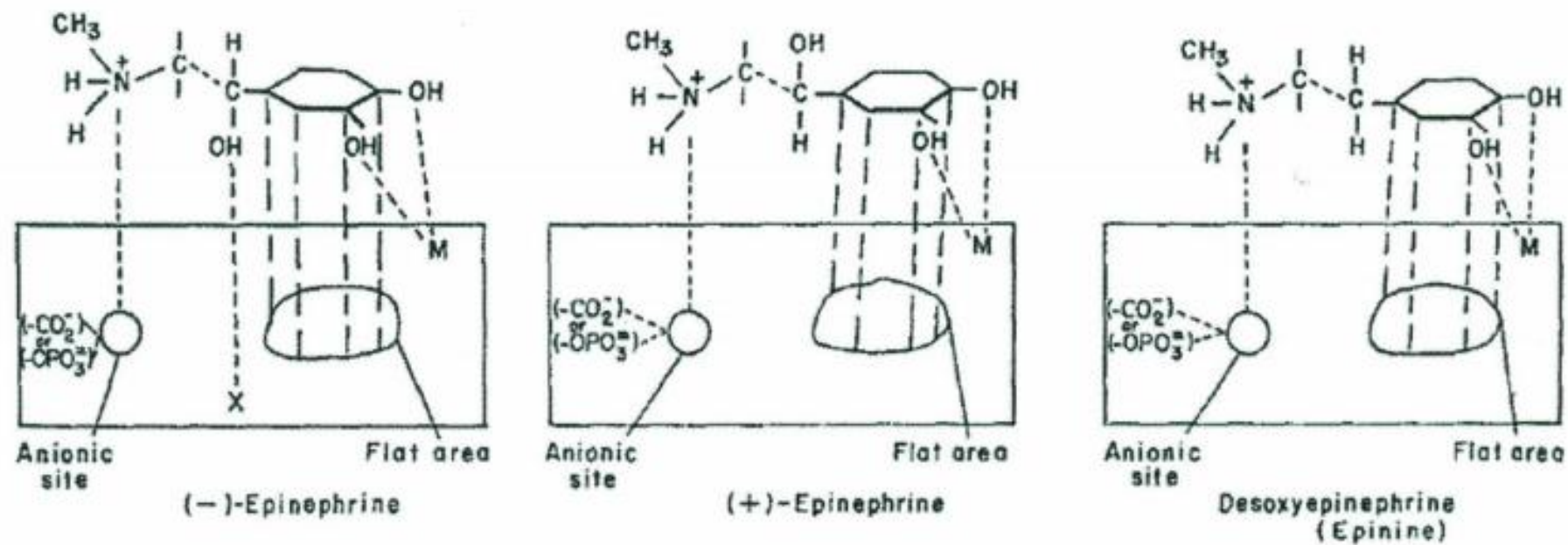
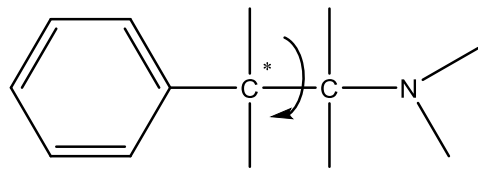
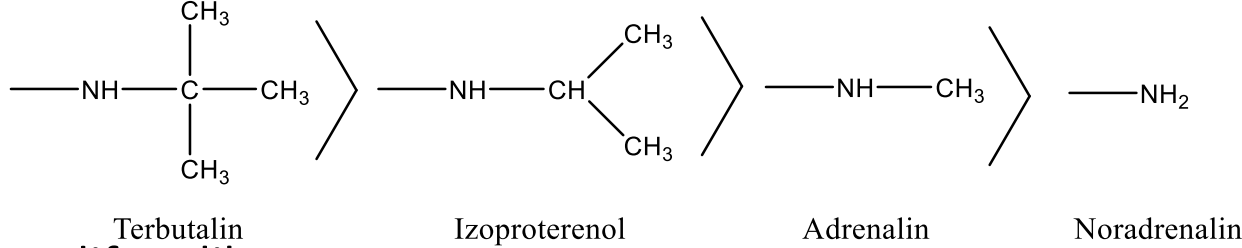


Fig. 3. Suggested interactions of (+)- and (-)-epinephrine and desoxyepinephrine with adrenergic receptor. Original proposal by EASSON and STEDMAN (1933) and its subsequent modification by BELLEAU (1958) and BECKETT (1959). The correct orientation of  $\beta$ -hydroxyl of (-) isomer results in higher activity while incorrect orientation of this group in (+) isomer, or the lack of the group in desoxy derivative results in lesser but equal intensity of effect. BELLEAU (1958) postulated that anionic site may be  $-\text{CO}_2^-$  or  $-\text{O}-\text{PO}_3^-$  group. M-represents a probable chelation with  $\text{Mg}^{++}$  or other metal

## Yapı-Aktivite İlişkileri:



\* «N» grubunun alkilasyonunda deęişiklik beta reseptörlere etki gücünde fark.



• Fenil halkası -m,p difenolik

-monofenolik

sempatik reseptörlere affinite artar.

-SSS geçiş zorlaştığından → perifer lokal etki.

\* Fenol grubunun 'o'- konumda olması ile sempatomimetik etki önemli ölçüde düşer.

\* Fenol grubunun metilasyonu (metoksamin) bazı sempatomimetik etkileri düşürür.

\* -NH<sub>2</sub> metilasyonu: → Primer/ sekonder amin geçişi kalan yapı idantik ise fazla farklılık göstermez (adrenalin, noradrenalin)

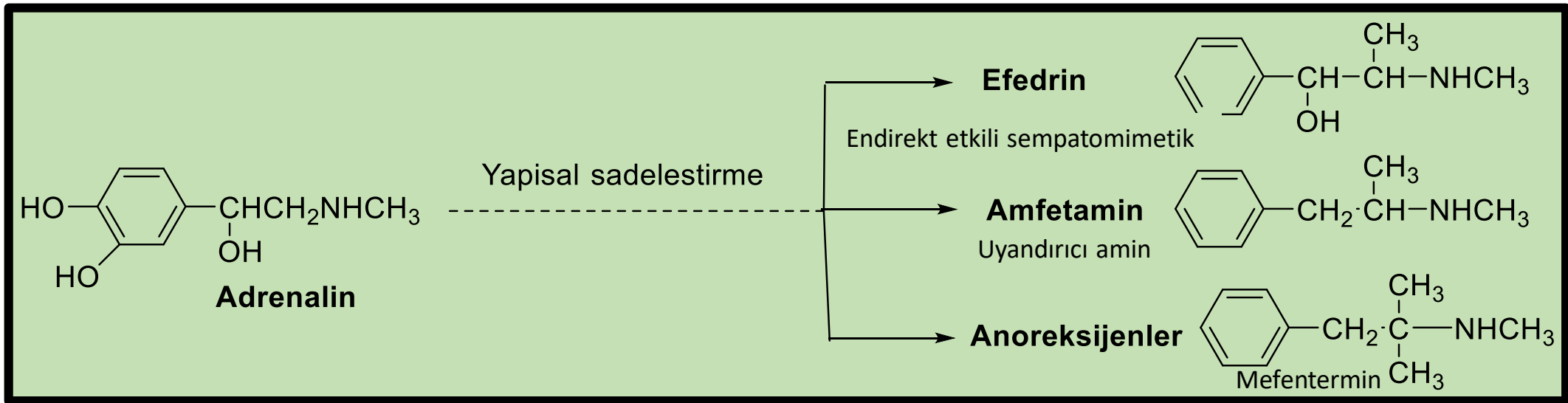
\* Sec-tersiyer «C» ile «N» süstitüe edilince:



isoprenalin → hipertansif etki yok olur

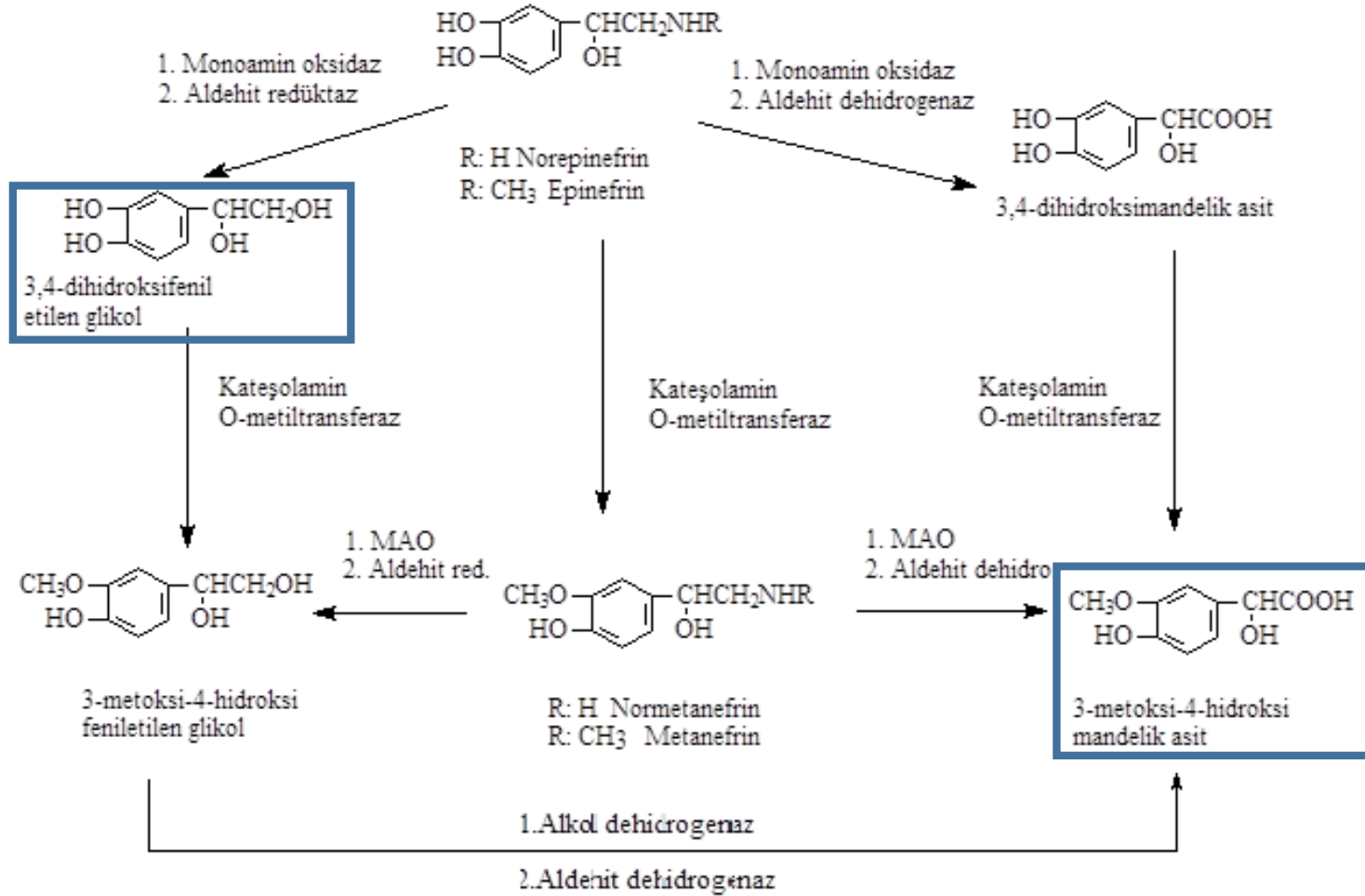
bronkodilatör etki ortaya çıkar.

## Adrenalin:



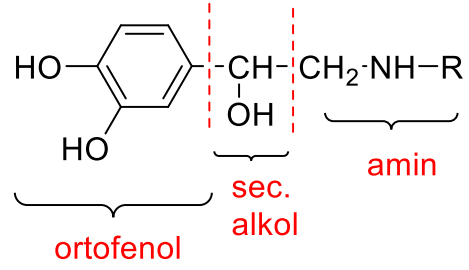


# Biyotransformasyon



Norepinefrin gastrointestinal kanalda parçalandığı için oral yolla verilmez. Bitartarat tuzu ile daha kararlı enjektabl çözeltiler hazırlanabilir. Norepinefrinin biyotransformasyonunda, bileşik ilk aşamada beyin nöronlarında ve periferik dokularda oksidatif deaminasyonla bir aldehit yapısına dönüşmekte, daha sonra oluşan aldehit redüklenecek **3,4-dihidroksifeniletilen glikol** oluşturmaktadır. **Dolaşıma geçen esas metabolit, bu glikoldür.** Bu glikol, COMT ile metillenir. Metilasyon ürünü olan **3-metoksi-4-hidroksifeniletilen glikol**, alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenazla oksitlenerek **3-metoksi-4-hidroksimandelik asit**e dönüşür. Normal koşullar altında **3-metoksi-4-hidroksimandelik asit norepinefrinin temel üriner metabolitidir.**

# Kimyasal ve Analitik Özellikleri



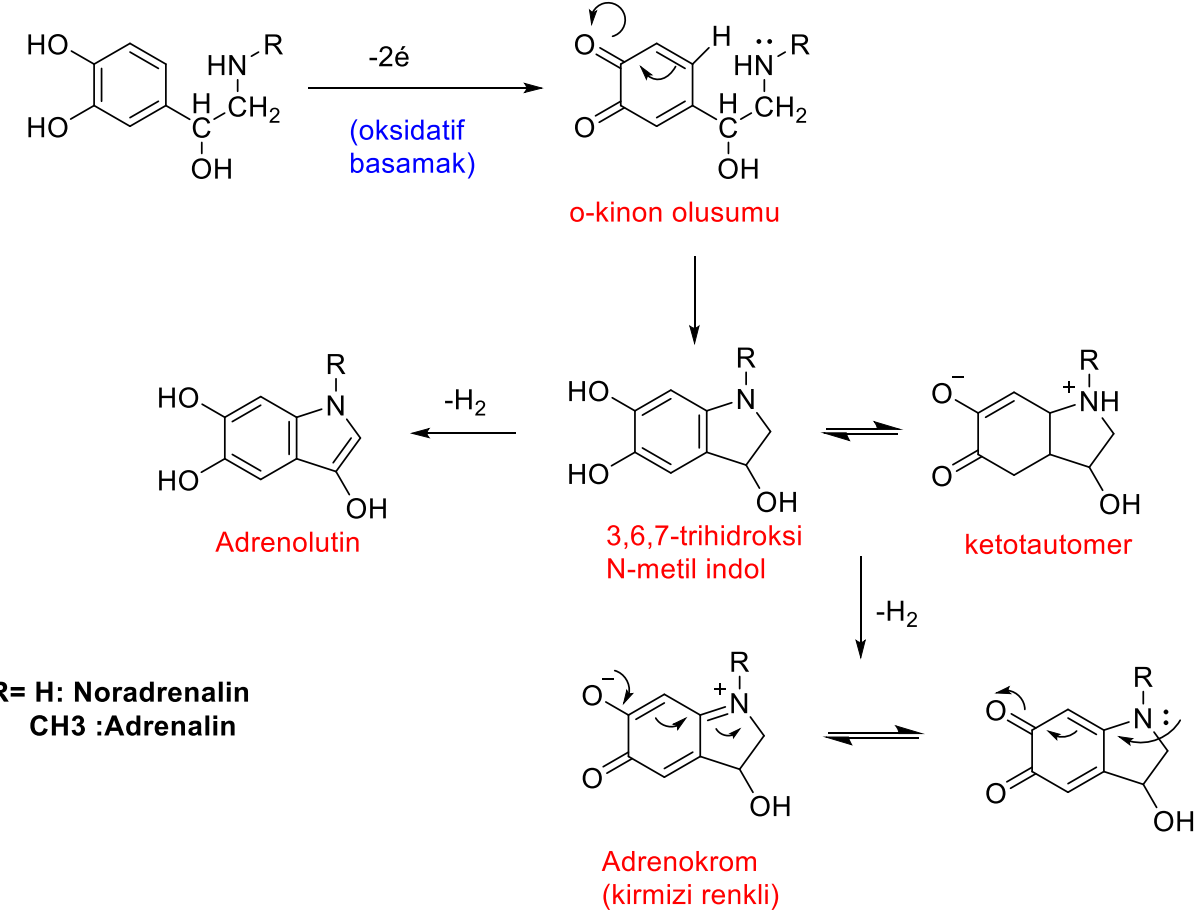
-Oksidasyon: Alkali ortam ve hava oksijeni

\* hava ve ışığa hassasiyet  $\Rightarrow$  renklenme

3,5-dihidroksifenil türevleri daha dayanıklı

3,4-dihidroksi fenil  $\Rightarrow$  redüktör etkili  $\Rightarrow$  **dihidroksi indol (kırmızı)**

aktivite kaybı

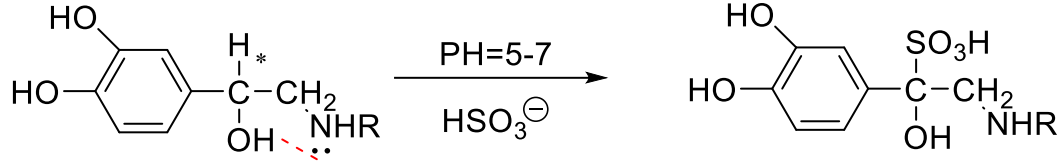


**Bu reaksiyon farmakopelerde adrenalinin özel teşhis reaksiyonudur.**

Noradrenalin daha yavaş, renklenme daha az alkali ilavesi ile reaksiyon hızı artar, asit ilavesi ile düşer.

Kateşolaminlerde bu oksidasyonu önlemek için Na Metabisülfid kullanır.

(göz damlaları ve enj. çözeltilerde)



sülfonlanmış türev

**\*Sülfid ve kateşolamin geçimsizliği**

**\*Rasemizasyon**

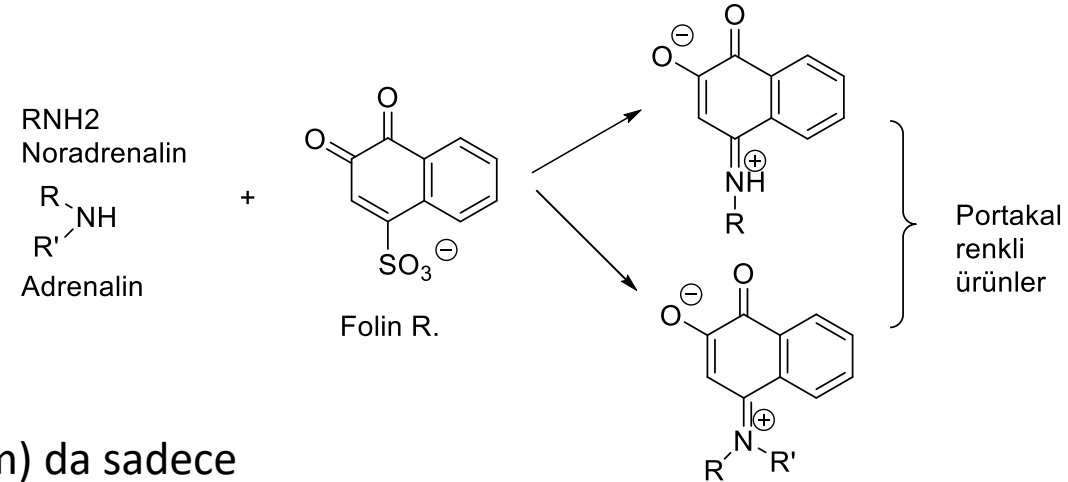
**\*Sülfid-Sulfat (redoks potansiyeli)**  **Kateşolaminlerde oksidasyona engel.**

**Etkiyi azaltır**

**Askorbik asit, Borik asit kateşolaminlerdeki degradasyonu yeterince önlemiyor.**

**Analitik Özellikleri:**

- Miktar tayini: UV'de  $\lambda_{\text{max}}$  ile.
- $\text{FeCl}_3$  ile karakteristik yeşil renk reaksiyonu
- 1,2-Naftokinon sülfonat (Folin reaktifi) ile:



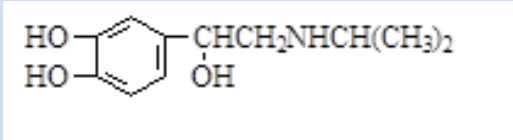
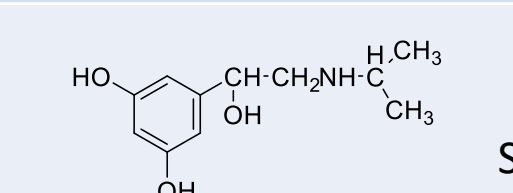
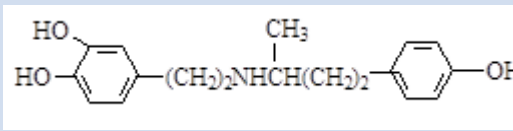
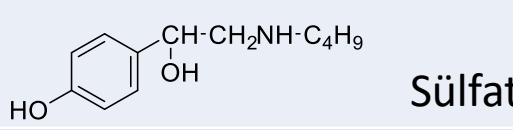
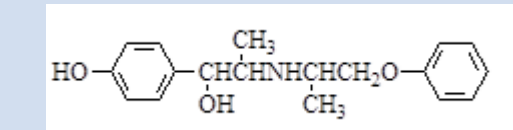
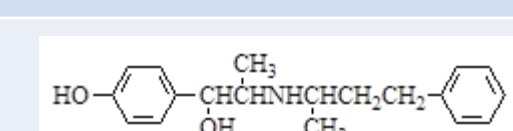
$\text{pH}=9.6$  (alkali ortam) da sadece Noradrenalin (+) reaks. verir.

USP'ye göre adrenalin içinde gayri saflık olarak noradrenalin kontrol reaks.

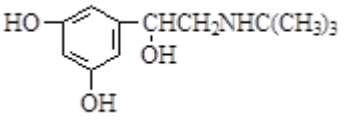
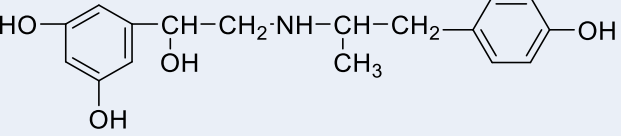
-Salisil aldehit ile verdiği ürün  fluorometrik tayin

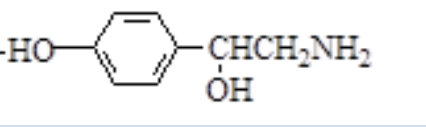
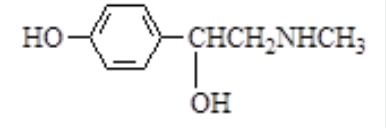
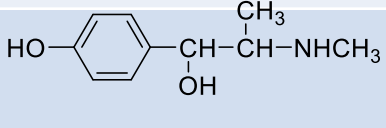
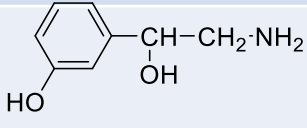
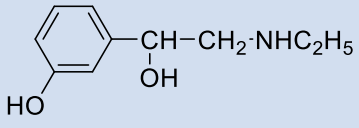
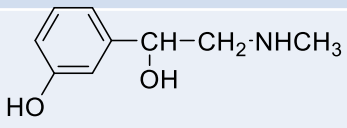
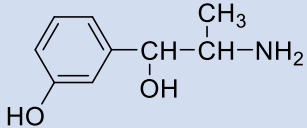
-Ninhidrin ile  mavi-viyole renk reaks.

# Direkt Etkili Sempatomimetikler

Reseptör türü	Formül	Adı (IUPAC, Jenerik, Ticari)
<b>β Sempatomimetikler</b>	<b>β1 ve β2</b>	
	 Sülfat	<b>İsoprenalin (isoproterenol) ALUDRIN</b> 1-(3,4-Dihidroksifenil)-2-izopropilamino-1-etanol
	 Sülfat	<b>Orciprenaline (metaproterenol) ALUPENT</b> 1-(3,5-Dihidroksifenil)-2-izopropilaminoetanol
<b>β1</b>	 HCl	<b>Dobutamin DOBUTREX</b> 3,4-Dihidroksi-N-[3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]-β-feniletilamin
	 Sülfat	Bamethan VASCULAT
	 HCl	<b>İzoksuprin DUVADILAN</b> 1-(4-Hidroksifenil)-2-(1-metil-2-fenoksietilamino)propanol
	 HCl	<b>Bufenin (Nilidrin) ARLIDIN, DILATOL</b> 1-(4-Hidroksifenil)-2-(1'-metil-3'-fenilpropilamino)propanol

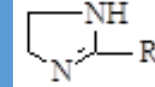
## $\beta_2$ Sempatomimetikler

Formül	Adı (IUPAC, Jenerik, Ticari)
 <p>Sülfat</p>	<b>Terbutalin, BRICANYL</b> 1-(3,5-Dihidroksifenil)-2-(tersiyerbutilamino)etanol
	<b>Fenoterol, BEROTEC, PARTUSISTEN</b>
	<b>Salbutamol, SALBRO, SALBUTOL, VENTOLIN</b>

Reseptör türü $\alpha$ <b>Sempatomimetikler</b>	Formül	Adı (IUPAC, Jenerik, Ticari)
a) Kateşolamin analogları	 <chem>Oc1ccc(cc1)C(O)CN</chem>	tartarat <b>Oktopamin NORPHEN</b> 1-(4-Hidroksifenil)-2-aminoetanol
	 <chem>CN(C)CC(O)c1ccc(O)cc1</chem>	tartarat <b>Sinefrin (Oksedrin) SYMPATOL</b> 1-(4-Hidroksifenil)-2-metilaminoetanol
	 <chem>CN(C)C(C)C(O)c1ccc(O)cc1</chem>	HCl <b>Oxilofrin (Metilsinefrin) CARNIGEN</b> 4-(1-hidroksi-2-(metilamino)propil)fenol
	 <chem>NCC(O)c1ccc(O)cc1</chem>	HCl <b>Norfenefrin NOVADRAL</b>
	 <chem>CCNCC(O)c1ccc(O)cc1</chem>	HCl <b>Etilefrin EFFORTIL, CIRCUTON</b>
	 <chem>CNCC(O)c1ccc(O)cc1</chem>	HCl <b>Fenilefrin NEO-SYNEFRIO, ADRIANOL</b>
	 <chem>NC(C)C(O)c1ccc(O)cc1</chem>	bitartarat <b>Metraminol ARAMIN</b>

Reseptör türü  
 $\alpha$  **Sempatomimetikler**

Formül

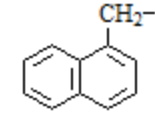


Adı (Jenerik, Ticari, IUPAC)

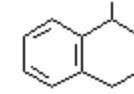
R

a) 2-İmidazolinler

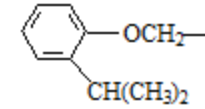
**Nafazolin ALERGOFTAL, DELTARHINOL, RINOMISIN, SULFARHIN**  
2-(1-Naftilmetil)-2-imidazolin



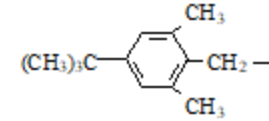
**Tetrahidrozinol (Tettrizolin) BURNIL, VISINE, EYE-VISOL**  
2-(1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolin



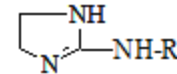
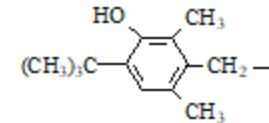
**Fenoksazolin**  
2-(o-İzopropilfenoksimetil)-2-imidazolin



**Ksilometazolin OTRIVINE**  
2-(4-t-Butil-2,6-dimetilbenzil)-2-imidazolin

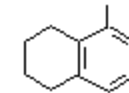


**Oksimetazolin AFRIN, BURADIN, ILIADIN**  
2-(4-t-Butil-2,6-dimetil-3-hidroksibenzil)-2-imidazolin

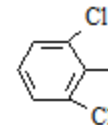


R

**Tramazolin BICIRON**  
2-[(5,6,7,8-Tetrahidro-1-naftil)amino]-2-imidazolin

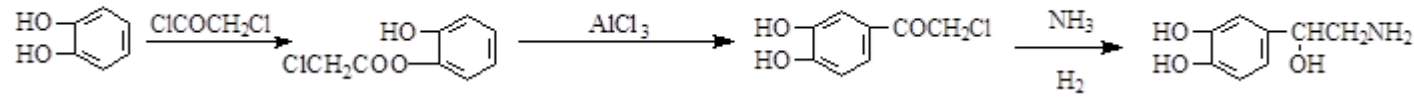


**Klonidin CATAPRES, CATAPRESAN**  
2-(2,6-Diklorofenilamino)-2-imidazolin



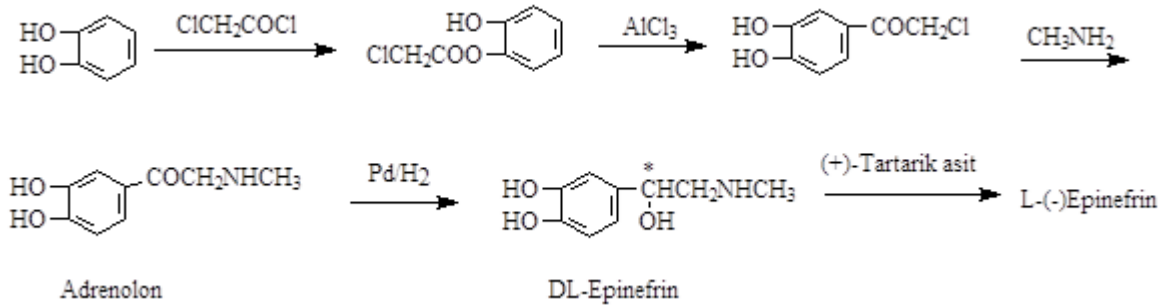
# SENTEZ REAKSİYONLARI

## Norepinefrin:

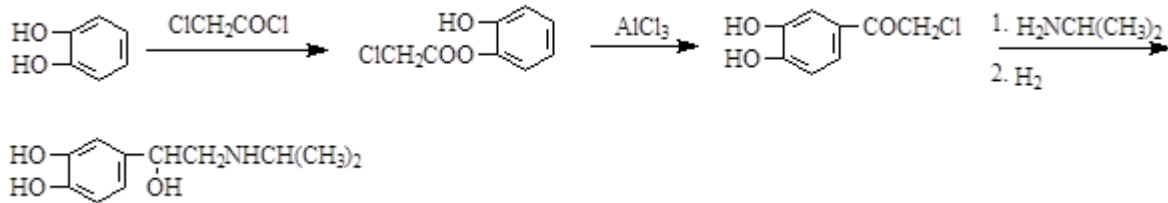


## Epinefrin:

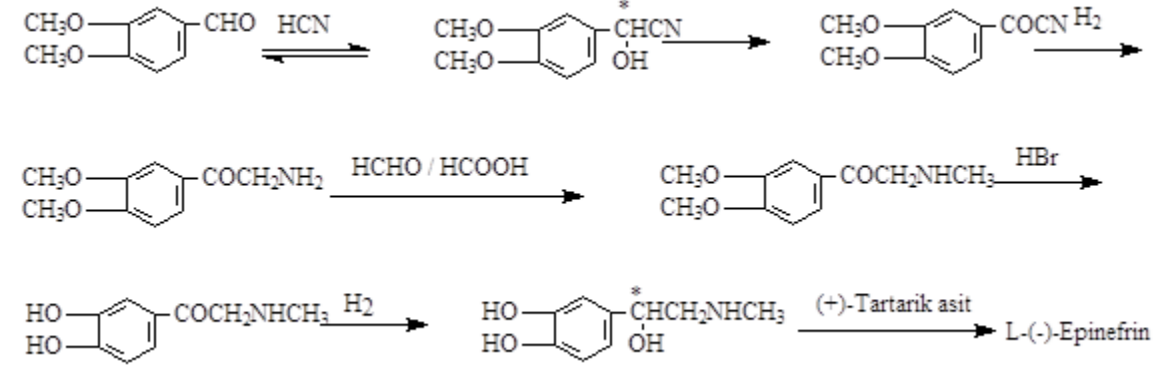
### Yöntem:1



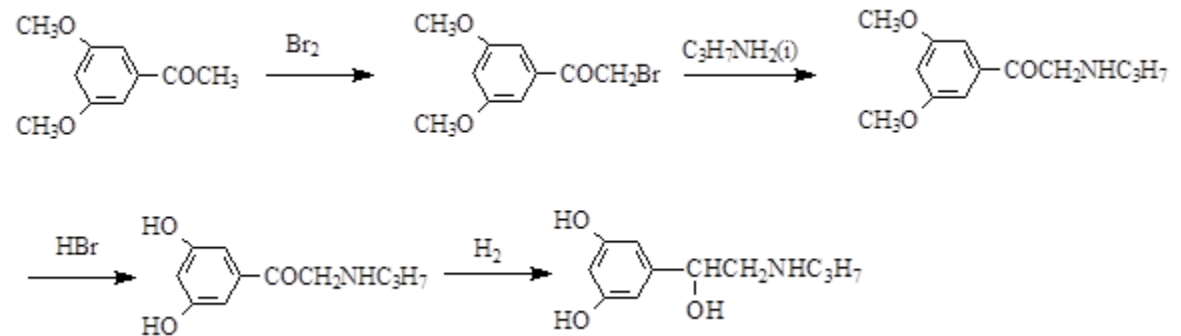
## İzoprenalın:



### Yöntem:2

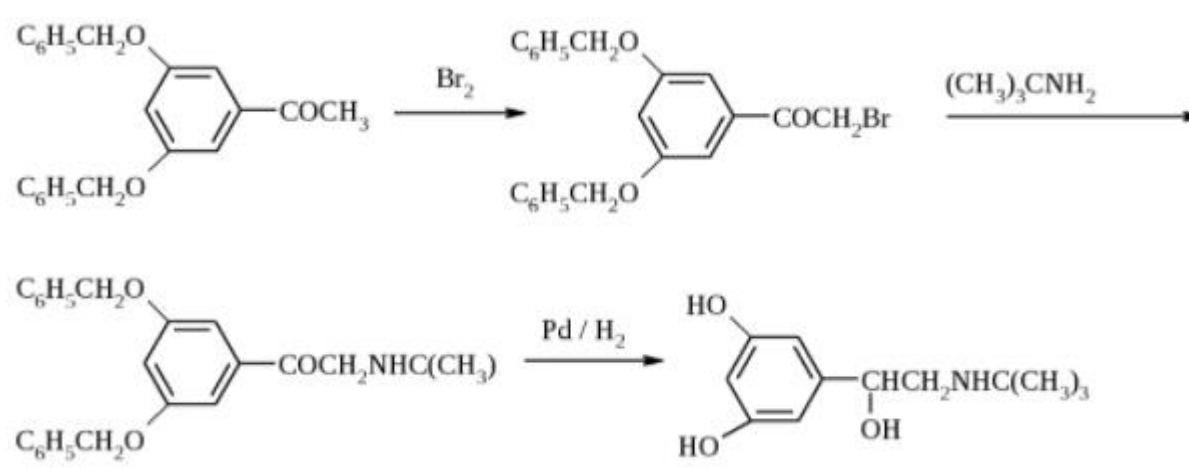


## Orciprenalın:

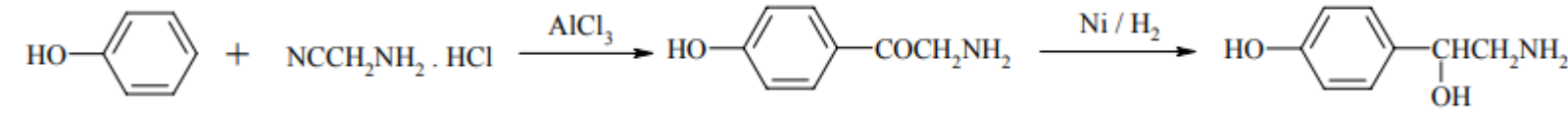




## Terbutalin sentezi

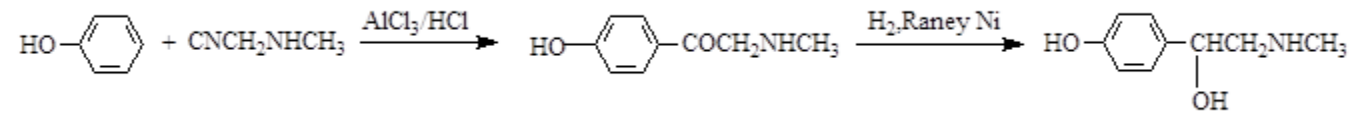


## Oktopamin sentezi:

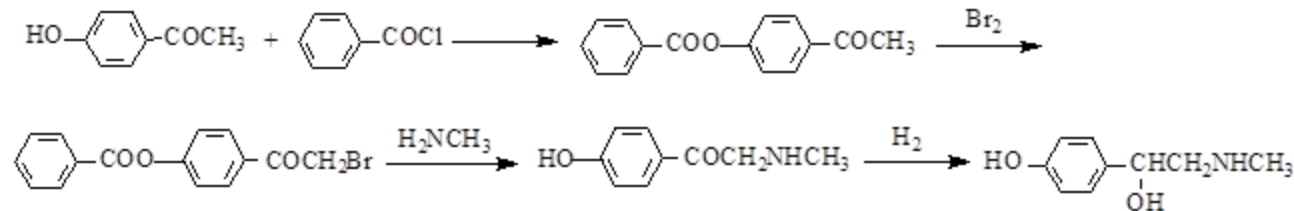


## Sinefrin sentezi:

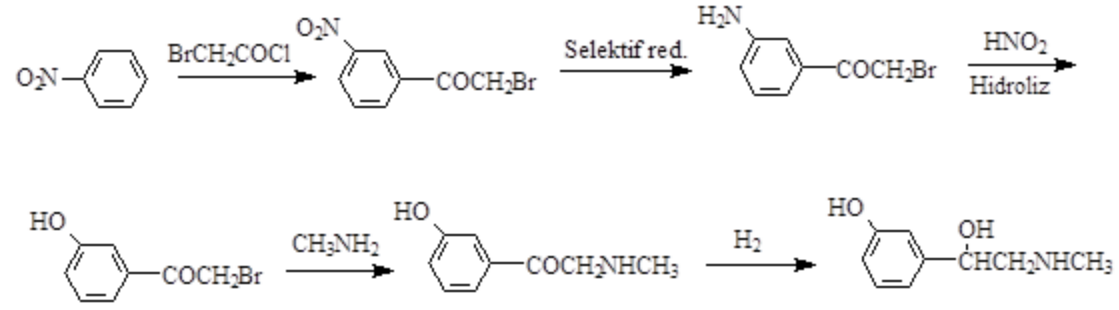
### Yöntem 1:



### Yöntem 2.

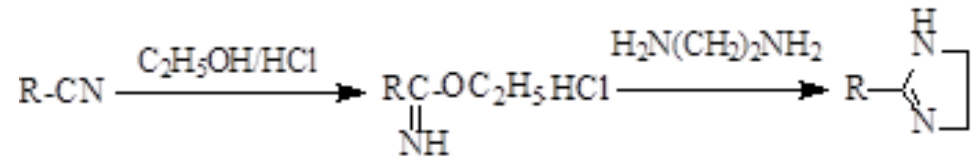


## Fenilefrin sentezi

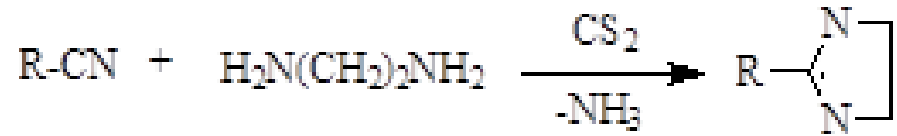


## İmidazol türevlerinin sentezi

Bu gruptaki bileşiklerden **nafazolin ve fenoksazolin**, uygun nitril türevinin etanol ve hidrojen klorürle muamelesi sonucu kazanılan imidat hidroklorürün etilen diaminle kondensasyonu sonucu elde edilir.



**Ksilometazolin, oksimetazolin ve tetrahidrozolin** sentezinde ise uygun nitril bileşiği etilendiaminle yüksek ısıda kondanse edilir. Ortama eklenen karbon sülfür kondensasyonu kolaylaştırmaktadır.



**Tramazolin ve klonidin** sentezinde ilk aşama, uygun amin bileşiğinin amonyum tiyosiyanatla tiyoüre türevi oluşturmak üzere reaksiyona sokulmasıdır. Oluşan tiyoüre bileşiği daha sonra metil iyodürle S-metilzotiyuronyum türevine dönüştürülür. Son aşamada ise, etilendiaminle 2-imidazolin halkası kapatılır

