

## SEMPATOLİTİK BİLEŞİKLER

Adrenerjik bloke edici ilaçlar (antiadrenerjik ilaçlar, adrenolitikler, sempatolitikler), sempatetik stimölasyonu inhibe eden veya sempatomimetik ilaçların oluşturduğu etkileri bloke eden ilaçlardır. 1906 Yılında *Dale* tarafından farmakolojik etkileri ortaya konan **ergo alkaloidleri** bilinen ilk antiadrenerjik bileşiklerdir.

### Antiadrenerjik ilaçlar altı grup altında toplanır:

- $\alpha$ -Adrenerjik bloke edici ilaçlar,
- $\beta$ -Adrenerjik bloke edici ilaçlar,
- $\alpha$ -Adrenerjik bloke edici etkileri olan  $\beta$ -blokörler,
- Yalancı kateşolamin transmitterleri,
- Adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar,
- Dopamin antagonistleri

## **Adrenerjik bloke edici ilaçlar etkilerini şu şekillerde gösterirler:**

- Gerek  $\alpha$  gerekse  $\beta$  bloke edici ilaçlar, sempatomimetik reseptörlerle etkileşerek  $\alpha$ - ve  $\beta$ -reseptör uyarısını bloke ederler.
- Norepinefrinin sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederler.

Örneğin; **metildopa** ve **tirozin** sırasıyla **dopa dekarboksilaz** ve **tirozin hidroksilazı inhibe eden bileşiklerdir.**

- Norepinefrinin sempatetik sinir ucunda depolandığı veziküllerden salınımını engellemek sureti ile etki ederler, bunlar **adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar** olarak tanımlanırlar.
- Kateşolamin depolanması ile etkileşerek etki ederler. Rezerpin ile temsil edilen bu gruptaki bileşikler, antihipertansif ilaçlardandır.

- **$\alpha$ -Adrenerjik Bloke Edici İlaçlar**

Bu bileşikler, ilk bulunan sempatolitik ilaçlar olup, adrenerjik agonistlere benzer kimyasal yapılara sahiptirler. En önemli etkileri, damar yatakları üzerindeki sempatik tonusu kaldırıp vazodilatasyon ve buna bağlı hipotansiyon yapmalarıdır. Bu bileşiklerin kalp üzerinde belirgin direkt bir etkileri yoktur.

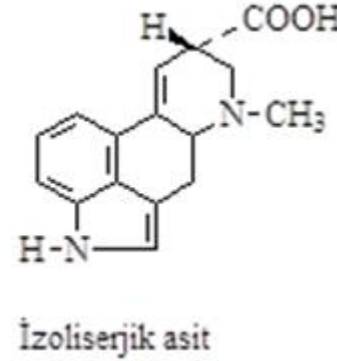
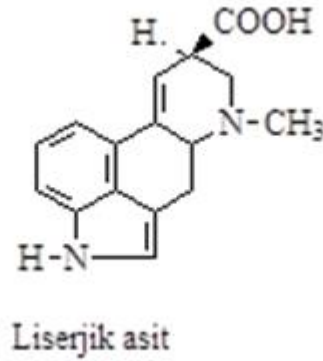
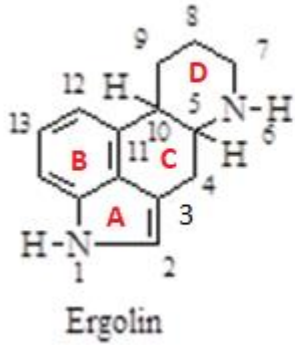
Fakat iki önemli indirekt etkiye sahiptirler:

- Kalpteki sempatik tonusu artırır.
- Kalpteki adrenerjik sinir uçlarının presinaptik  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerini bloke ederek, salıverilen noradrenalin miktarını artırabilirler.

## **$\alpha$ -Adrenerjik reseptör blokörleri altı grup altında incelenirler:**

- Ergo alkaloidleri**
- $\beta$ -Haloalkilaminler**
- İmidazolinler**
- Kinazolin türevleri**
- Hidrazinoftalazin yapısı taşıyan bileşikler ve benzer türevleri**
- Değişik yapıdaki bileşikler**

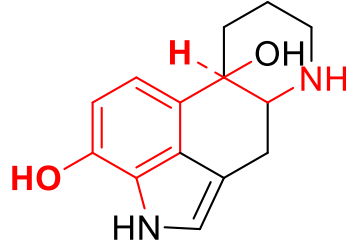
## -Ergo alkaloidleri-Çavdar mahmuzu alkaloidleri



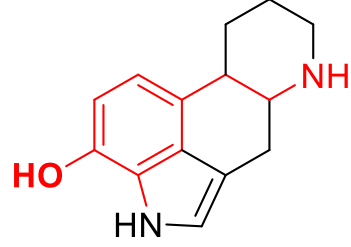
1920'de Stoll, ergotamin yapısını açıklamış  
Kornfeld 1954'te total sentezini yapmış

- Ergot'un oksitoksik etkisi, 16. yüzyılın başlarında anlaşılmış ve tıpta profesyonel anlamda kabul görünceye kadar ebeler tarafından kullanılmıştır. 1906 Yılında izole edilen ergotoksin ile 1920 yılında izole edilen ergotaminin uzun yıllar bitkide bulunan yegane alkaloidler olduğu düşünülmüştür. Daha sonraları yapılan çalışmalarla ergotoksinin ergokornin, ergokristin ve ergokriptin olmak üzere üç alkaloidin karışımı olduğu ortaya konmuştur. 1933 Yılında sensibamin yeni bir baz olarak ortaya konmuş, daha sonraları bunun ergotamin ve ergotaminin eşit karışımından oluştuğu anlaşılmıştır.
- Günümüzde 80'den fazla ergo alkaloidi izole edilmiştir. Hepsinin ortak yapısı tetrasiklik ergolin halka sistemidir.

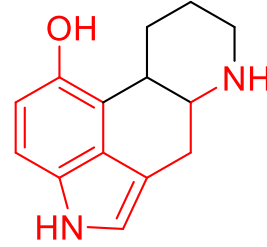
Ergot alkaloidlarının kompleks etki spektrumları, bu bileşiklerin noradrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik reseptörler üzerindeki kısmi agonist ve antagonist etkilerinden kaynaklanmaktadır.



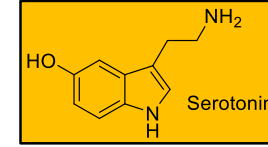
**Ergolin ve Noradrenalin**



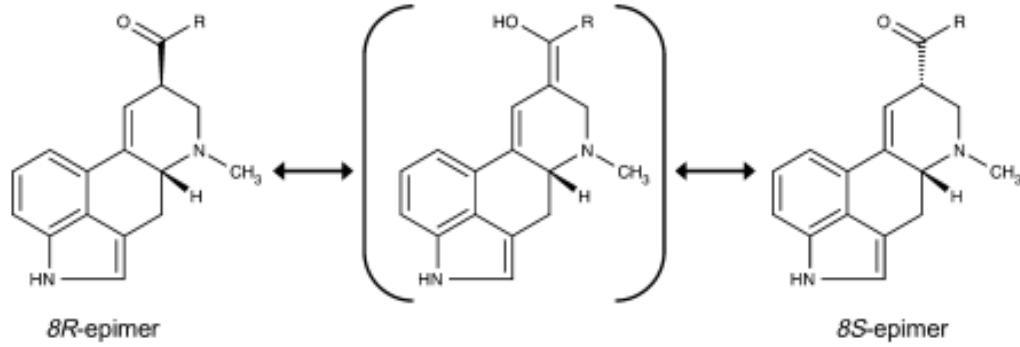
**Ergolin ve Dopamin**



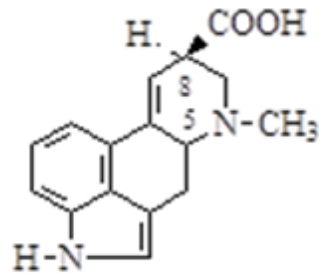
**Ergolin ve Serotonin**



# Ergo alkaloidlerinin epimerizasyonu



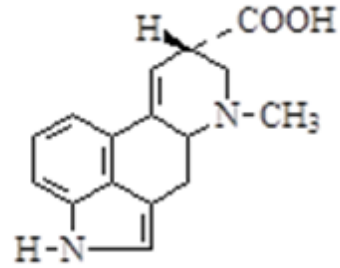
Çözücü, ışık etken



(5R,8R)-Lizeryjik asit  
(Levojir)



Ergotamin  
Ergokristin  
Ergokriptin



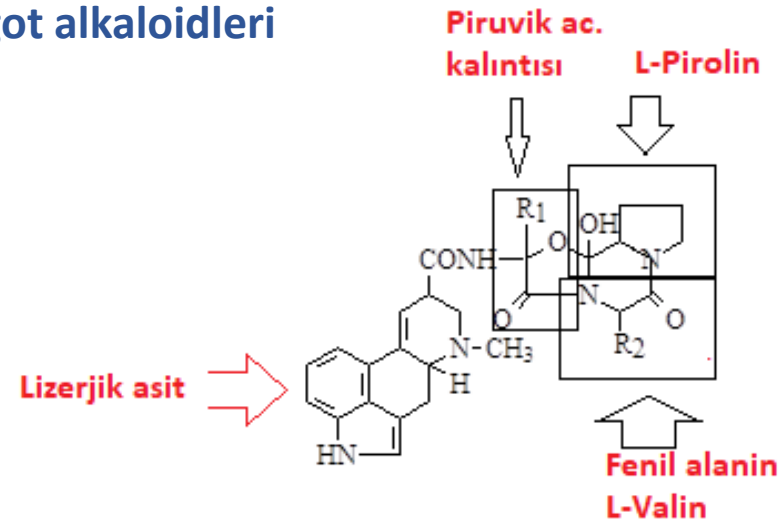
(5R,8S)-İzolizeryjik asit  
(Dekstrojir)

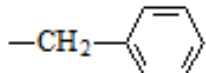
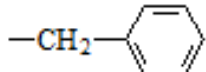


Ergotaminin  
Ergokristinin  
Ergokriptin } → inaktif

# Sempatolitik Ergo Alkaloidleri

## 1-Peptit benzeri yapıya sahip ergot alkaloidleri

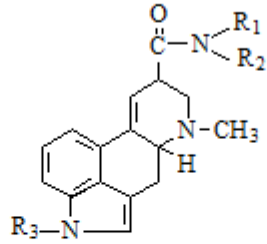


Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>Ergotamin grubu</b>		
<b>Ergotamin</b> 12'-Hidroksi-2'-metil-5' $\alpha$ -benzilergotaman-3',6',18-trion	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 
<b>Ergosin</b> 12'-Hidroksi-2'-metil-5' $\alpha$ -benzilergotaman-3',6',18-trion	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -
<b>Ergotoksin grubu</b>		
<b>Ergokristin</b> 12'-Hidroksi-2'-izopropil-5'-benzilergotaman-3',6',18-trion	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-CH <sub>2</sub> - 
<b>Ergokriptin</b> (5' $\alpha$ )-12'-Hidroksi-2'-izopropil-5'-izobutilergotaman-3',6',18-trion	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -
<b>Ergokornin</b> (5' $\alpha$ )-12'-Hidroksi-2',5'-diizopropilergotaman-3',6',18-trion	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-



## 2- Ergonovin (ergometrin) türevi ergot alkaloidleri

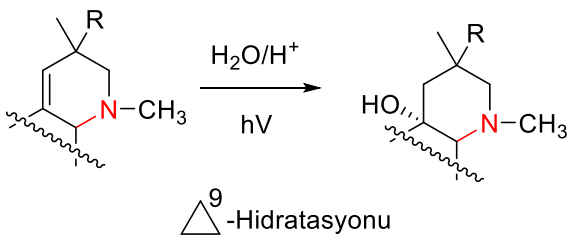
Ergonovin türevi ergot alkaloidleri



Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Ergonovin (ergometrin)	H	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	H
Metilergonovin	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub> OH	H
Liserjik asit dietilamit (LSD)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
Metiserjit	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>

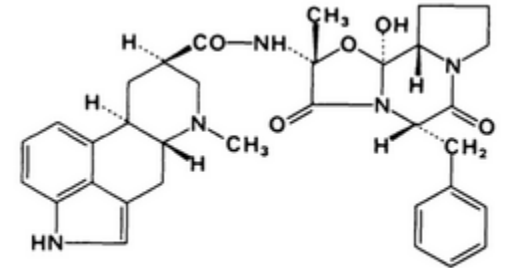
### Özellikleri:

- Serbest bazlar suda çok zor çözünür (1/6000).
- Tuzları D halkasındaki tersiyer «N» atomu verir (tartarat, maleat, etansülfonat). Suda kolay çözünürler, kolay inaktive olurlar.
- Lizerjik ac. (levojr) epimerizasyonla dekstrojr izolizerjik asite dönüşür, inaktive olur.
- Aci-Alkaloid oluşumu:** Asidik çözeltilerde peptid yapısındaki alfa hidroksi alanın bölümünün epimerizasyonu ile inaktif hale gelir.
- Lumi türevlerin oluşumu** (Asidik pH ve ışık etkisi ile)-aktivite kaybı

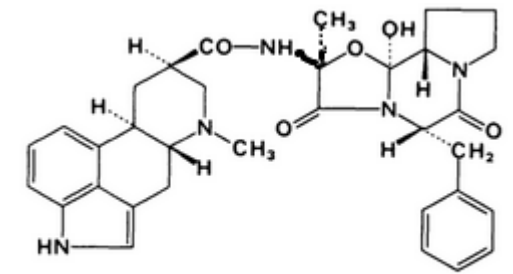


- 9-10 arası «=» bağı hidrojenasyonu ile **dihidro türevler**

**Lumi türev oluşumu önlenir.**



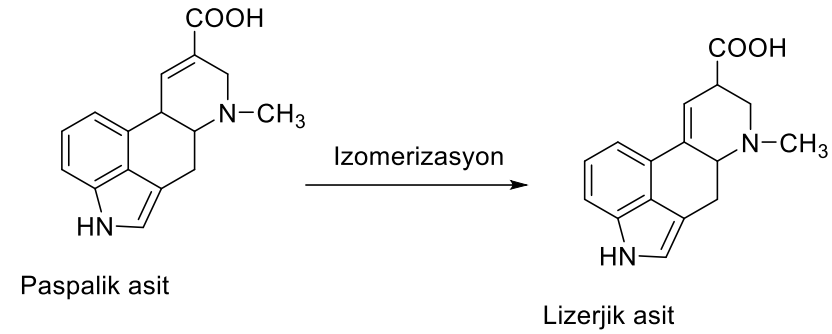
Dihidroergotamin



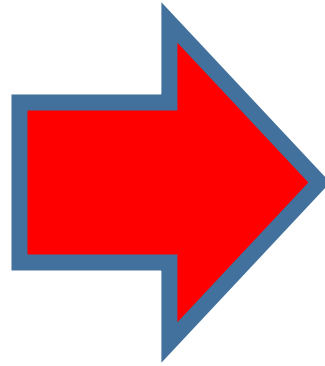
Aci-dihidroergotamin

## Sentezleri:

- 1) *Secale cornutum*-Çavdar mahmuzundan ekstraksiyon ile
- 2) Yarı sentetik: \**Claviceps paspali*'den tank-kültür tekniği ile **paspalik asit** üzerinden.

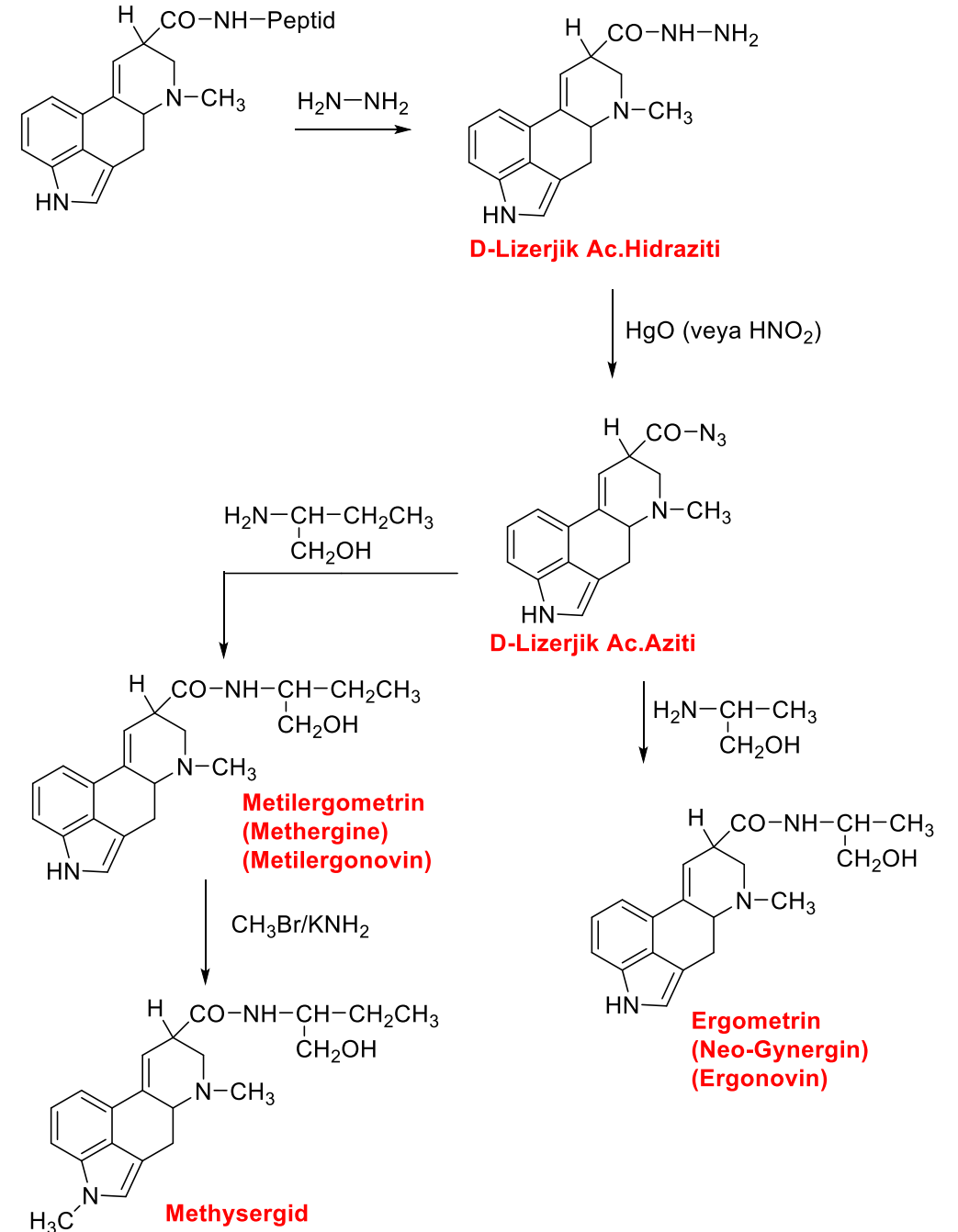


\*Doğal kaynaklı polipeptid ergo alkaloidlerinden:



\*Ergometrin, metilergometrin oksitosik amaçla kull.

\*Metiserjid, migren ted.de kull. Santral serotonin antagonistisi. Oksitosik ol. Kullanılmaz.



# Ergo Alkaloidlerinin Kullanılışı:

Damar düz kasları

üzerine konstriktör etkiler → alfa adrenerjik reseptörler ve serotonin reseptörleri ile etkileşme

uterus düz kasları



Uterus büzücü, motilitesini artırıcı etki (oksitosik etki)

Ergo alkaloidleri küçük dozda alfa adrenerjik reseptör blokajı sağlar (parsiyal agonist etki)

Alfa blokör etki başka nedenlerle büzölmüş damarlarda egemen hale geçer → **VAZODİLATASYON**

Serotonerjik reseptörlere de parsiyal agonist etki

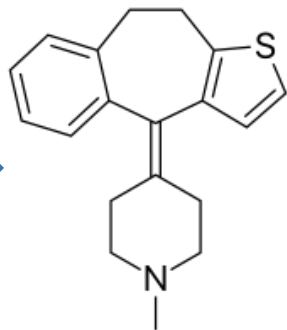
\*Beyin sapında vazomotor merkezleri etkileyerek **santral sempatolitik etki**. C.V. Sistemde sempatik tonus azalır, **bradikardi meydana gelir**.

\*Ergotamin tartarat **migren krizi tedavisinde kull.** Güçlü vazokonstriktör → **serotoninomimetik etki**

Migren profilaksisinde **metiserjid kull.** Ancak serotonerjik reseptörleri bloke eden ilaçların sürekli kullanımı **gerekliyse**



Pizotifen (SANDOMIGRAN) denenir



\*SSS'de chemoreceptor trigger zon'u etkileyerek bulantı kusma yaparlar.

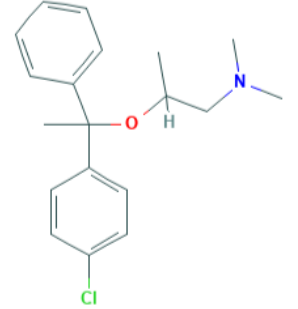
\*Vazomotor merkez depresyonu ile kardiyo vasküler sistemde sempatik tonus azalır: Bradikardi oluşur.

Ergotamin (1 mg) + Kafein (100mg) → **CAFERGOT**

Ergotamin (2 mg) + Kafein (100mg)+ Belladon alk. (0.25 mg)+ Barbitürat (60 mg) → **CAFERGOT-PB**

Ergotamin tartarat(0,75 mg), Mekloksamin (20 mg), Kafein(80 mg) ve Parasetamol (325 mg) → **AVMIGRAN**

Dihidroergotamin mezilat (2.5 mg) (metansülfonat) → **DIHYDERGOT** (alfa adrenerjik reseptör blokörü olarak en çok kull.)



**Mekloksamin**

(antikolinerjik, parasempatolitik)

	Muskulotrop*	Sempatolitik
Ergobazin Nonpolipeptidik	+	0
Ergotamin Polipeptidik	+	+
Dihidroergotamin Polipeptidik hidrojene	0	+
Dihidroergobazin Nonpolipeptidik hidrojene	0	0

\*Muskulotrop: Uterus adalesine olan oksitosik etki

Ergo alkaloidlerinin uzun süreli kullanımı kangren ile sonuçlanır.



Neden: Vazokonstriksiyon

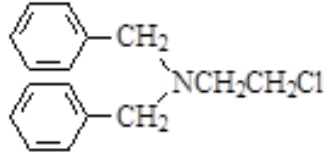
**ERGOTİZM:**-Ekstremitelerde uçlardan başlayan kangren  
-SSS belirtileri, bulantı, kusma ,baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, miyozis, parestezi

**Antidot: Na-nitroprussiyat**

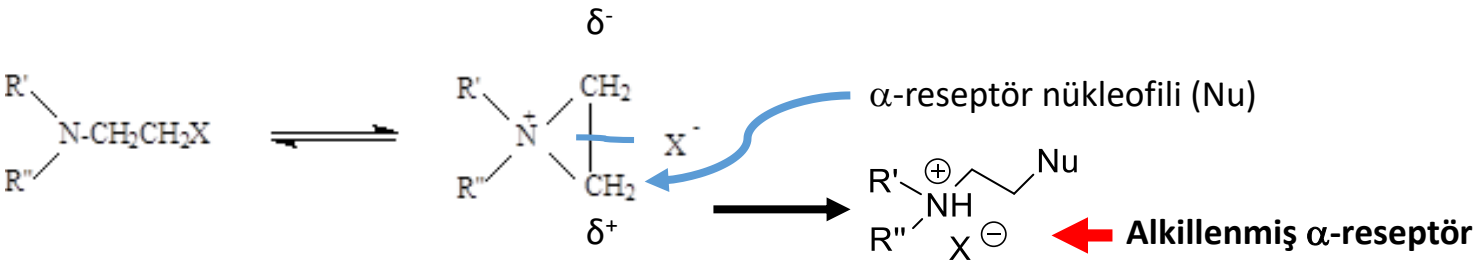
## Ergo Alkaloidleri Dışındaki Alfa Reseptör Blokörleri

**-β-Haloalkilaminler** : Bu gruptaki bileşikler, uygun dozda verildiklerinde yavaş gelişen, uzun süreli bir blokaj oluştururlar.

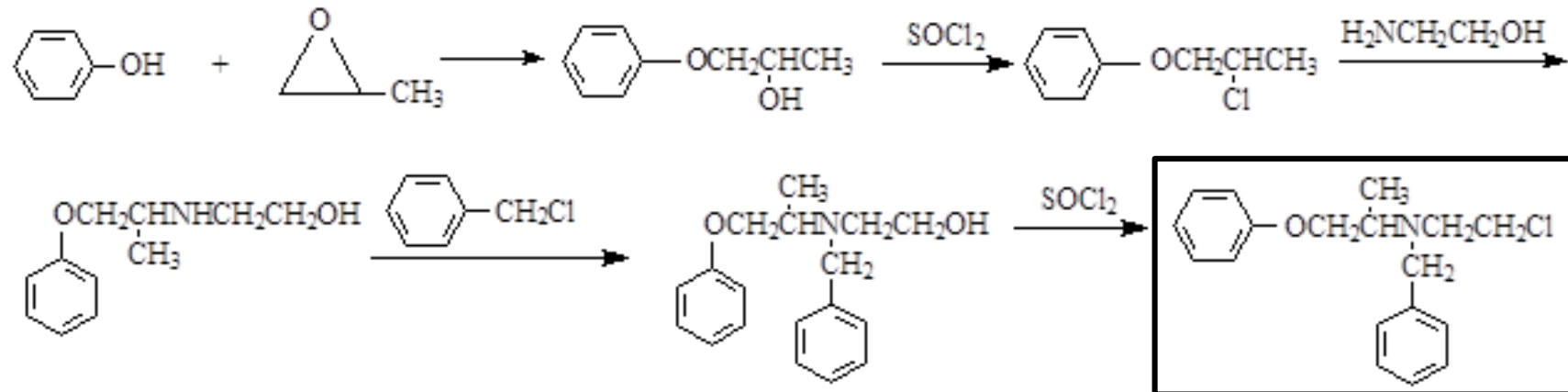
**Dibenamin** (N,N-dibenzil-β-kloroetilamin)



Bileşiklerin uzun süreli α-reseptör blokör etkileri, ara ürün olarak oluşan aziridinyum (etilen iminyum) iyonu ile ilgilidir:

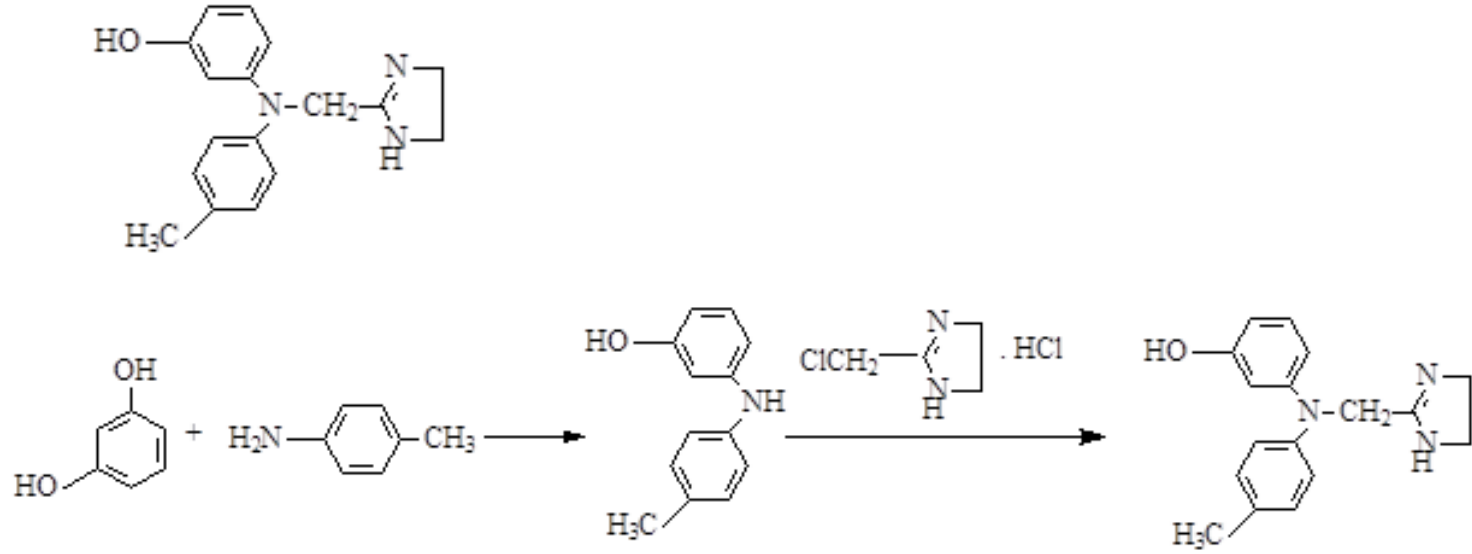


**Fenoksibenzamin hidroklorür**: N-(2-Kloroetil)-N-(1-metil-2-fenoksietil)benzilamin hidroklorür

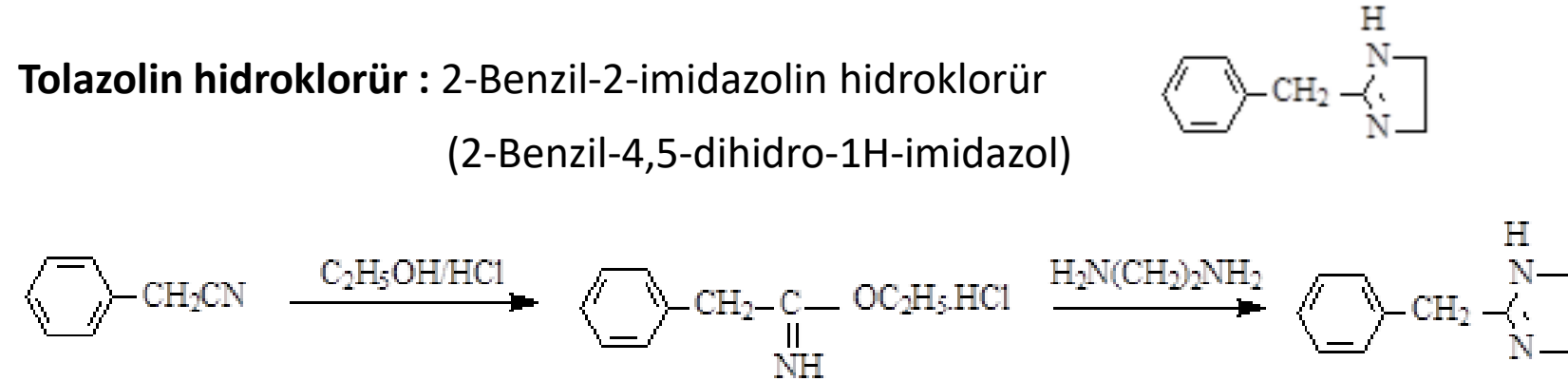


- **imidazolinler**, kompetitif seçici olmayan, kısa etki süreli  $\alpha$ -reseptör blokörü ilaçlardır.

**Fentolamin:** 2-[N-(3-Hidroksifenil)-N-(4-metilfenil) aminometil]imidazolin



**Tolazolin hidroklorür :** 2-Benzil-2-imidazolin hidroklorür  
(2-Benzil-4,5-dihidro-1H-imidazol)



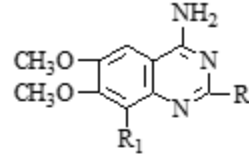
Tolazolinin  $\alpha$ -adrenoseptör antagonistik etkisi nispeten düşüktür. Fakat histamin ve asetilkolin benzeri agonist etkileri bileşiğin vazodilatör etki göstermesine yol açar.

- Fentolamin, tolazoline kıyasla daha etkili bir  $\alpha$ - adrenoseptör antagonistidir, fakat her iki ilaç da antihipertansif amaçla kullanılmazlar. Çünkü bu bileşikler  $\alpha_1$ - ve  $\alpha_2$ - adrenoseptör antagonistik aktiviteye sahip olup taşikardiye yol açarlar. Her iki bileşik de damar düz kasında doğrudan vazodilatör etki oluşturur.

## . Kinazolin türevleri

**\*Bu bileşikler, selektif  $\alpha_1$ -adrenoseptör antagonistidir.** Bu mekanizma ile arteriyol ve venülleri genişletir. Çevre damar direncini azaltarak kan basıncını düşürür. Kalbin çevreye kan pompalarken harcaacağı gücü azalttığı için konjestif kalp yetmezliğinde kullanılır. Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kull.

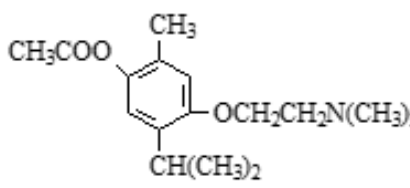
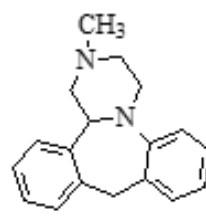
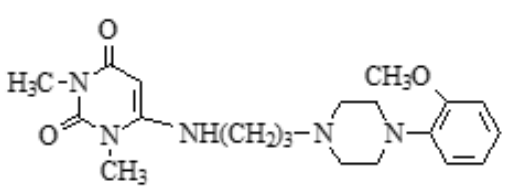
**\*Presinaptik  $\alpha_2$ -reseptörleri bloke etmezler.**



Bileşik	R	R <sub>1</sub>
<b>Prazosin</b> 1-(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kinazolinil)-4-(2-furooil) piperazin		H
<b>Terazosin</b> 1-(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kinazolinil)-4-[(2-tetrahydrofurooil)] piperazin		H
<b>Bunazosin</b> 1-(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kinazolinil)heksahidro-4-(1-oksobutil)-1H-1,4-diazepin		H
<b>Trimazosin</b> 4-(4-Amino-6,7,8-trimetoksi-2-kinazolinil)-1-[(2-hidroksi-2-metil) propoksikarbonil]piperazin		OCH <sub>3</sub>
<b>Doksazosin</b> 1-(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kinazolinil)-4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksan-2-il)karbonil]piperazin		H
<b>Alfuzosin</b> N-[3-[(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kinazolinil)metilamino]propil]tetrahidro2-furan karboksamit		H

**-Hidrazinoftalazin yapısı taşıyan bileşikler :**Bu grupta hidralazin, dihidralazin, budralazin ve todralazin gibi hidrazinoftalazin türevleri yer almaktadır. Bu bileşikler, sempatik sinir sistemini etkilemeden periferik damar direncini azaltarak vazodilatasyon yapan ve böylece kanbasıncını düşüren bileşiklerdir. Damar düz kasına doğrudan etki ederler. Antihipertansif olarak kullanılırlar.

# Değişik yapıdaki bileşikler

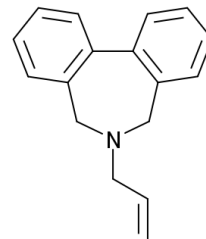
Bileşik	Formül
<b>Moksisilit (Timoksamin)</b> 4-(2-Dimetilaminoetoksi)-5-izopropil-2-metilfenil asetat	
<b>Mianserin</b> 1,2,3,4,10,14b-Hekzahidro-2-metildibenzo[c,f]pirazino [1,2-a]azepin	
<b>Urapidil</b> 6-[[[3-[4-(2-Metoksifenil)-1-piperazinil]propil]amino]-1,3-dimetilurasil	

$\alpha_1$ -adrenoseptör blokörü

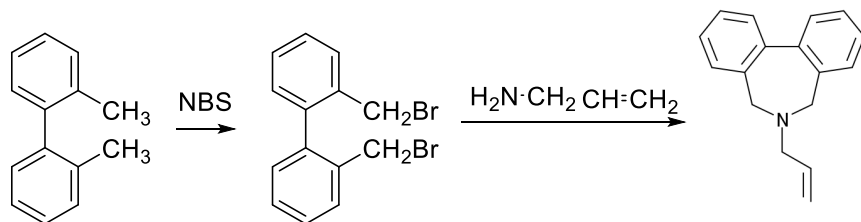
tetrasiklik antidepresan, antihistaminik

$\alpha_1$ -adrenoseptör blokörü, 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonisti  
 $\beta_1$ -adrenoseptör antagonisti

**Azapetin (6-allyl-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,e]azepin)**  
( $\alpha_1$ -adrenoseptör blokörü)



**Sentezi:**





## Alfa Blokörlerin Kullanılışı:

- Bu bileşikler, ilk bulunan sempatolitik ilaçlar olup, adrenerjik agonistlere benzer kimyasal yapılara sahiptirler. En önemli etkileri, damar yatakları üzerindeki sempatik tonusu kaldırıp vazodilatasyon ve buna bağlı hipotansiyon yapmalarıdır. Bu bileşiklerin kalp üzerinde belirgin direkt bir etkileri yoktur. Fakat iki önemli indirekt etkiye sahiptirler:
- Kalpteki sempatik tonusu artırır.
- Kalpteki adrenerjik sinir uçlarının presinaptik  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerini bloke ederek, salıverilen noradrenalin miktarını artırabilirler.
- \*\*yohimbin, Korianin, rovolisin alfa 2 reseptörleri daha yüksek etki ile bloke ederler
- Prazosin alfa 1 reseptörleri selektif bloke eder
- \*\*Refleks taşikardi meydana getirirler. Bu nedenle sempatolitik ol. Limitli kull.
- Prazosin hariç hipotansif etkilerine rağmen esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmazlar.
- \*\*Feokromositoma (sürrenal medullası tümörü) teşhisi ve oluşan hipertansiyon krizinde kull.



**Fentolamin**



**Fenoksibenzamin**

**\*\*Şok tedavisinde (Fenoksibenzamin) (şokta refleks sempatik hiperaktiviteye bağlı aşırı vazokonstriksiyon giderilmeye çalışılır)**

**\*\*\*Akut konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kull.**