



PARASEMPATİK SİSTEME ETKİLİ İLAÇLAR

(KOLİNERJİK ve ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR)
(PARASEMPATOMİMETİK VE PARASEMPATOLİTİKLER)

Prof. Dr. İlkay YILDIZ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya AD

Reseptör Tipleri ;

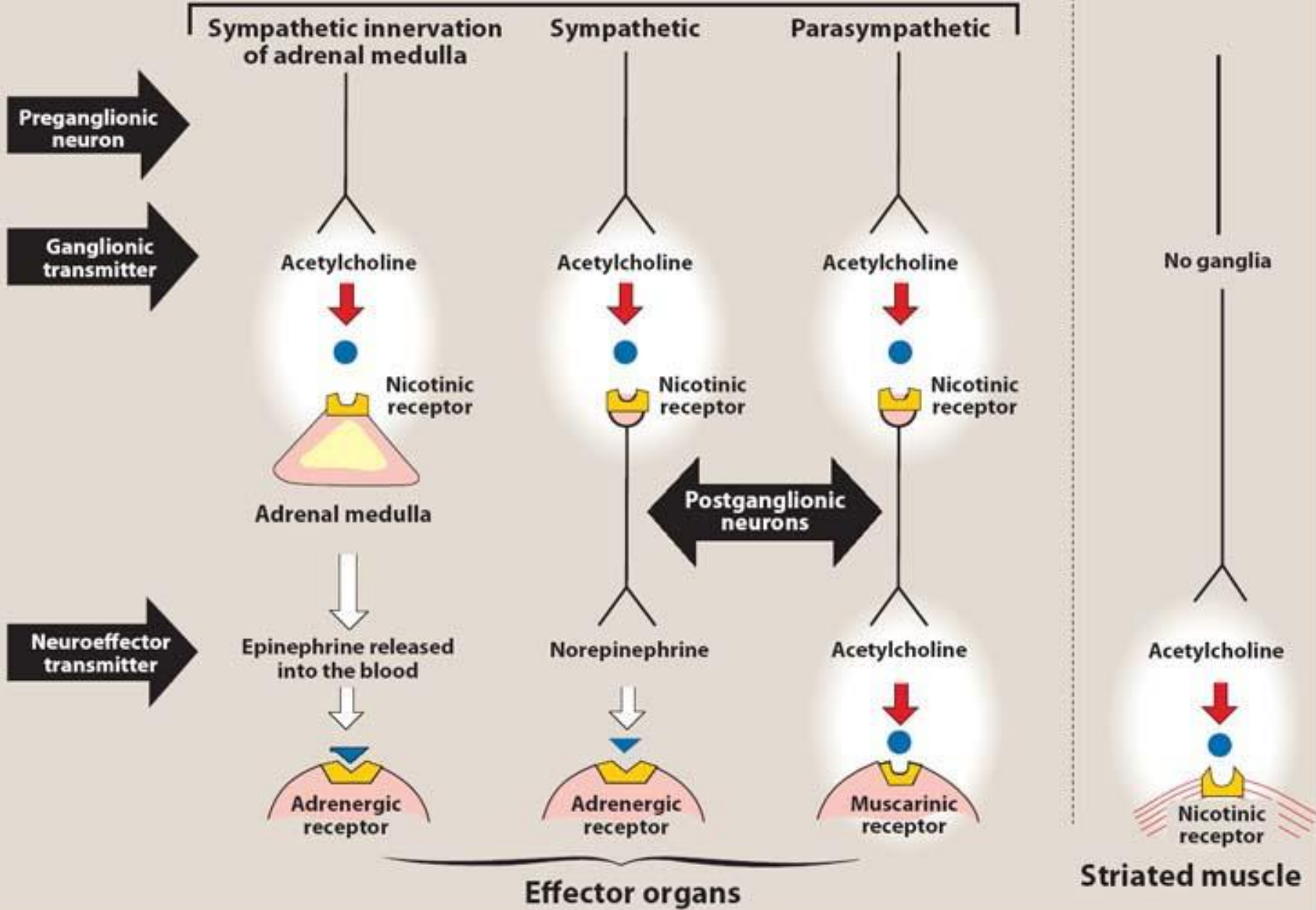
Parasempatik sistemde yer alan gerek nöromediyatörler, gerekse bu sistem üzerinden etki gösteren ilaçlar aracılığıyla gelen uyarıları kabul eden (*Kolinejik*) reseptörler ; NİKOTİNİK ve MUSKARİNİK olmak üzere iki tiptir. (*Her iki reseptöründe alt tipleri vardır*).

Ganglionlarda ; Nikotinik,

Efektör organda ise ; Muskarinik reseptörler yer alır.

AUTONOMIC

SOMATIC



Kolinerjik Sistemde Etkili İlaçların Sınıflandırılması

I. Kolinerjik aktiviteyi arttıran ilaçlar

(Parasempatomimetik = Asetilkolin'e benzer etki = Parasempatomimetik aktivite stimülasyonu)

A. Kolinerjik reseptör agonistleri

A1. Asetilkolin (ACh) benzeri agonistler

B. Antiasetilkolin esteraz ilaçlar

B1. Kompetitif antagonistler

B2. Kısa etkili inhibitörler (Karbamatlar)

B3. Uzun etkili inhibitörler (Organofosforlar)

II. Kolinerjik aktiviteyi baskılayan ilaçlar

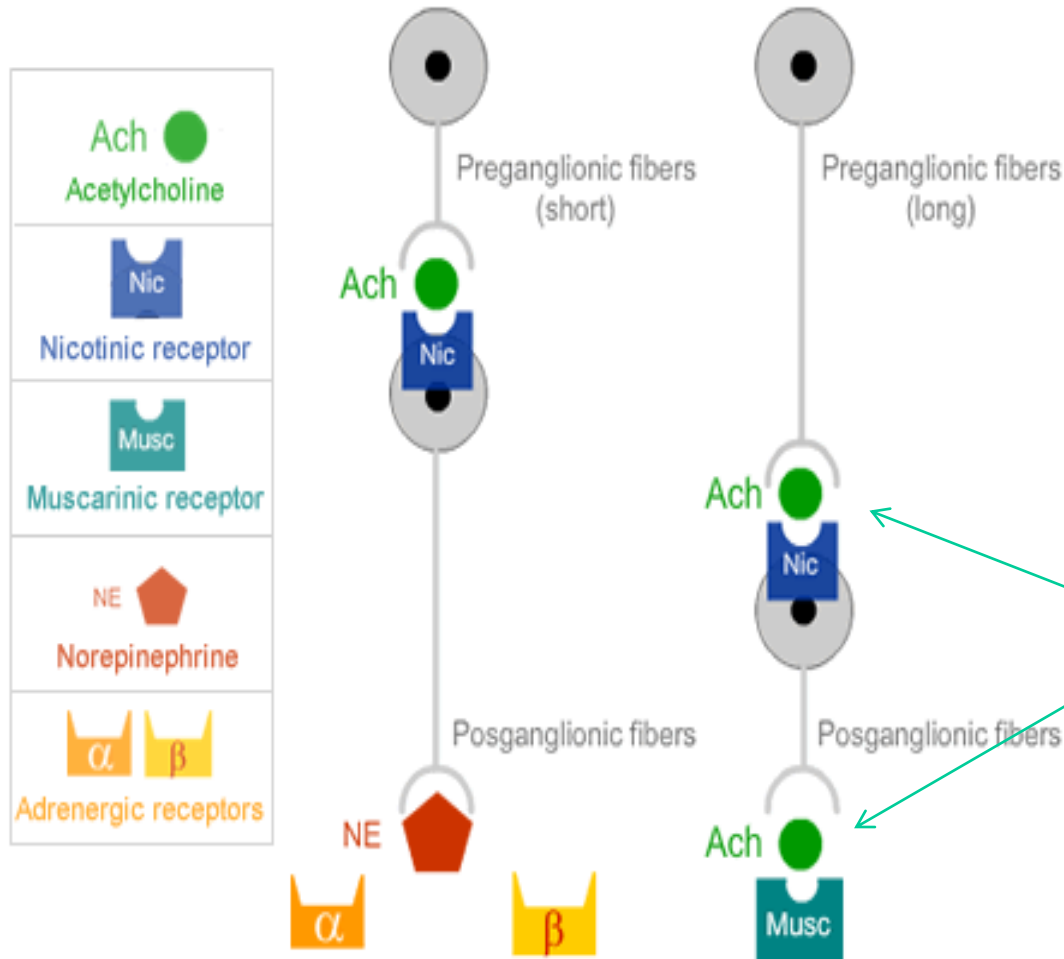
(Antikolinerjikler = Parasempatolitikler)

A. Muskarinik antagonistler

B. Nikotinik antagonistler

Sympathetic

Parasympathetic



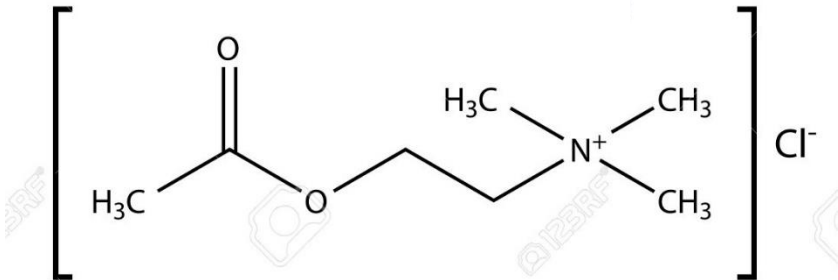
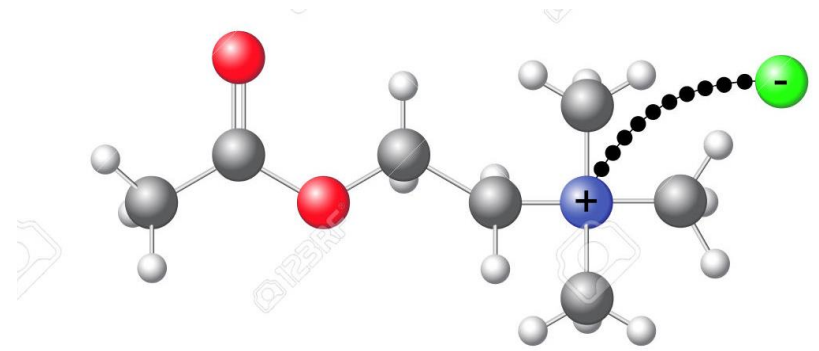
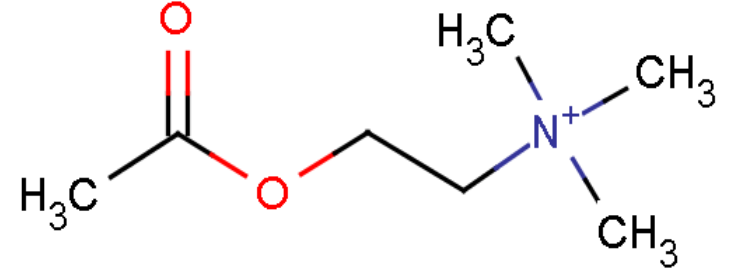
Kolinerjik (Parasempatik)

sistemde, ileti aktarımından sorumlu nöromediyatör;

ASETİLKOLİN (ACh)' dir.

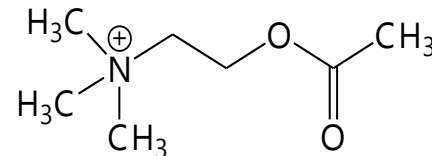
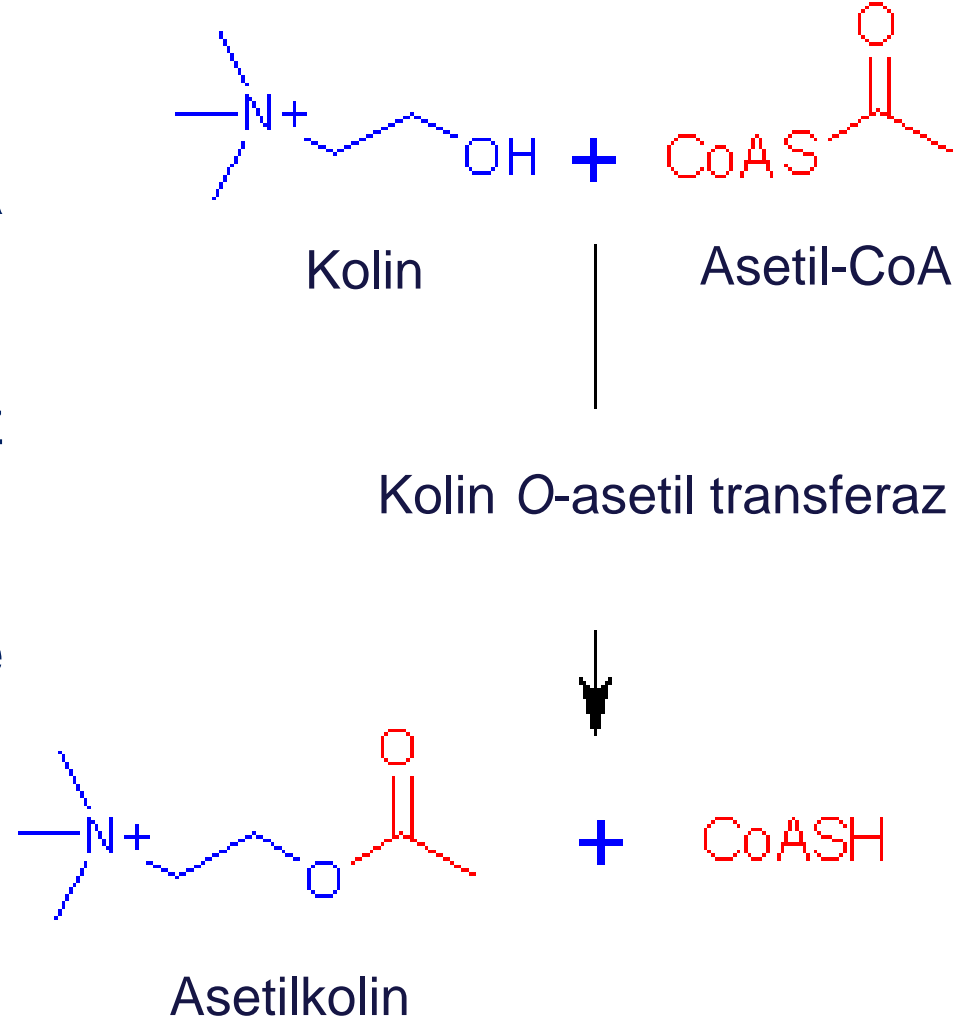
Asetilkolin (ACh)

Asetilkolin nöromediyatör niteliğiyle bu grubun **«sembol»** maddesidir. Ancak etkisinin seçici olmaması ve etki süresinin de çok kısa olması nedeniyle tedavi değeri yoktur.

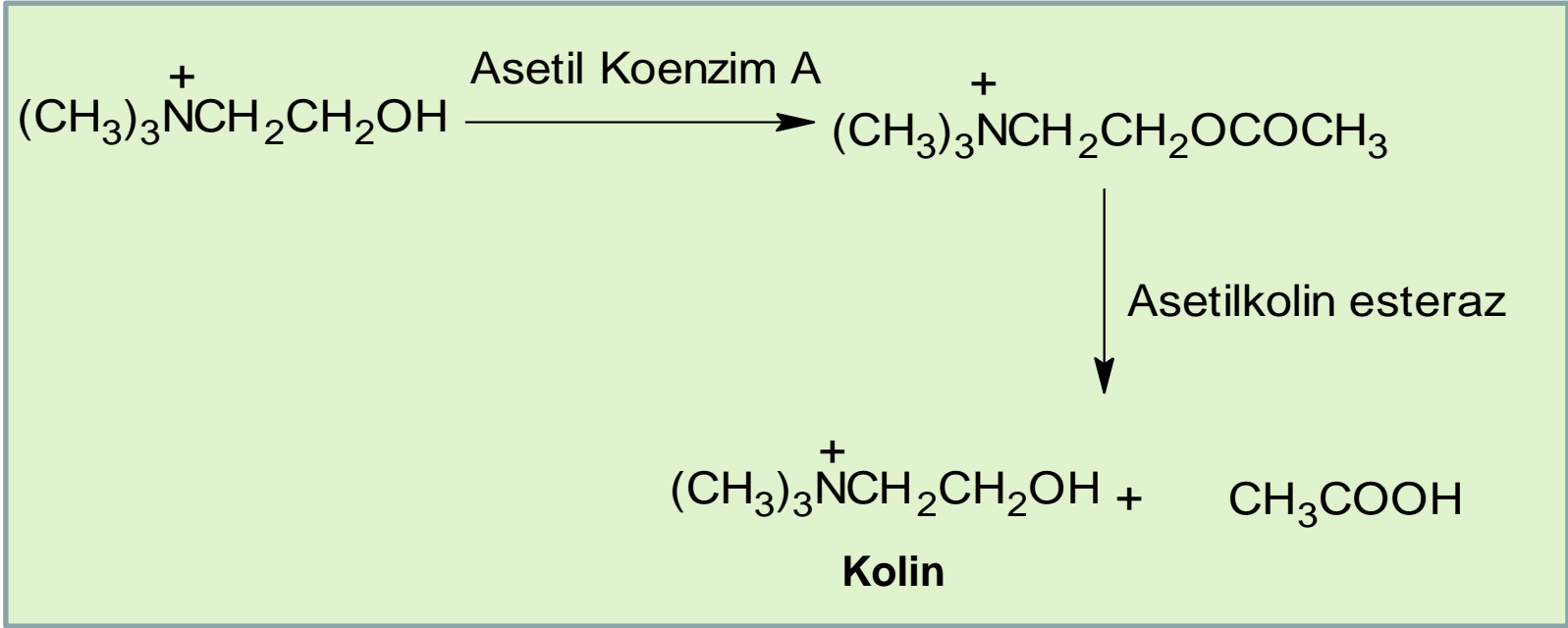


Asetilkolin biyosentezi

Asetilkolin, organizmada Kolin ile, Asetil-Co-enzim-A' dan asetil transferaz yardımıyla bir açil grubunun transfer edilmesiyle sentezlenir.



Asetilkolinin (ACh) Sentez ve Depolanması



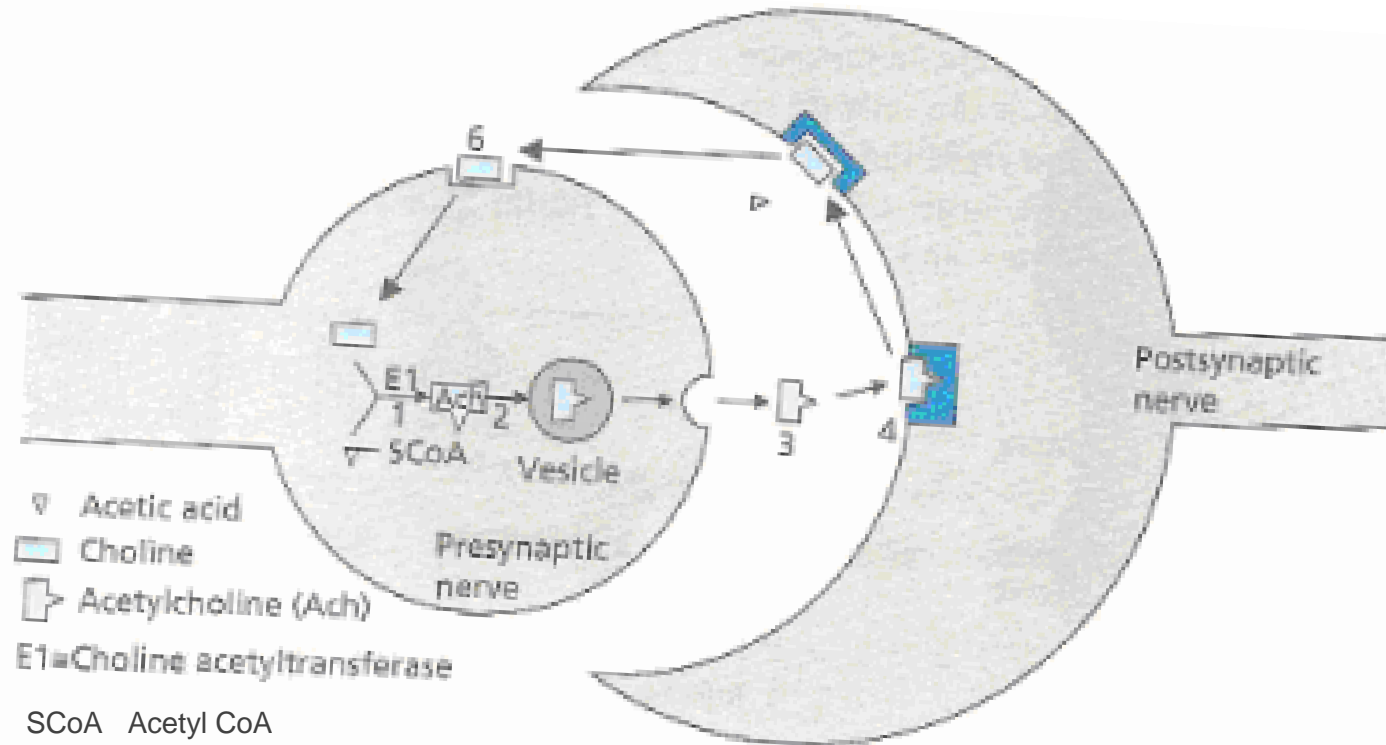
Sentez sonrası sinir veziküllerinde depolanan Asetilkolin, uyarı geldiğinde sinaps boşluğuna dökülmek suretiyle serbest kalır.

Fonksiyonunu tamamladıktan sonra, (Asetil) Kolinesterazlar tarafından (su varlığında) Kolin ve Asetik asit'e hidroliz edilir.

Spesifik kolin esterazlar, pre ve postsinaptik membranlarda lokalize olmuşlardır. Hidroliz sonucu kolin, ACh oluşturmak üzere aktif transportla akson içine alınır. Asetik asit ise kan yolu ile uzaklaştırılır.

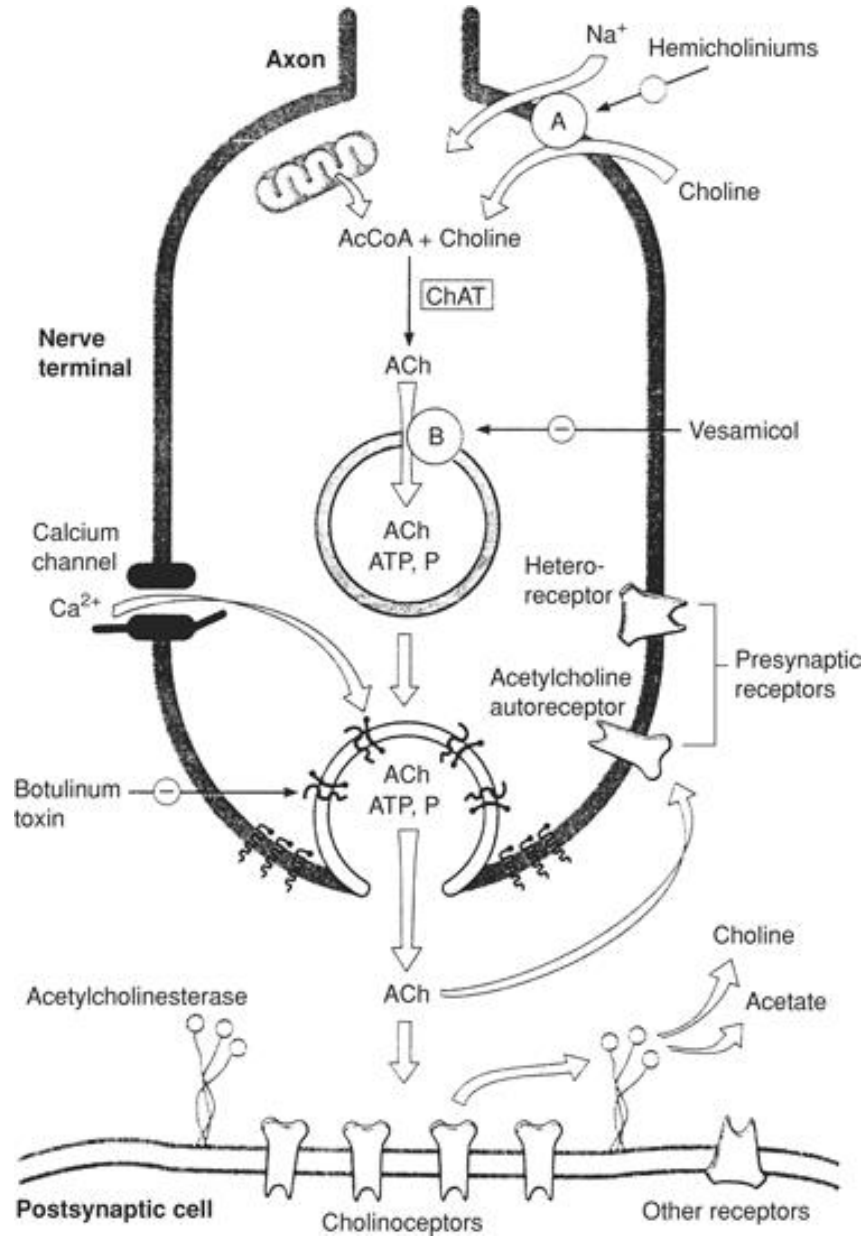
Ayrıca psödokolinesteraz ve butirilkolinesteraz gibi spesifik olmayan kolinesterazlarda vardır.

Kolinerjik İletim Sistemi

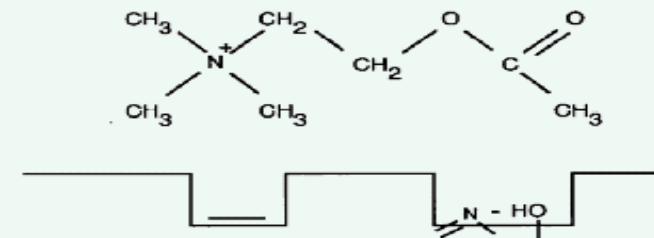
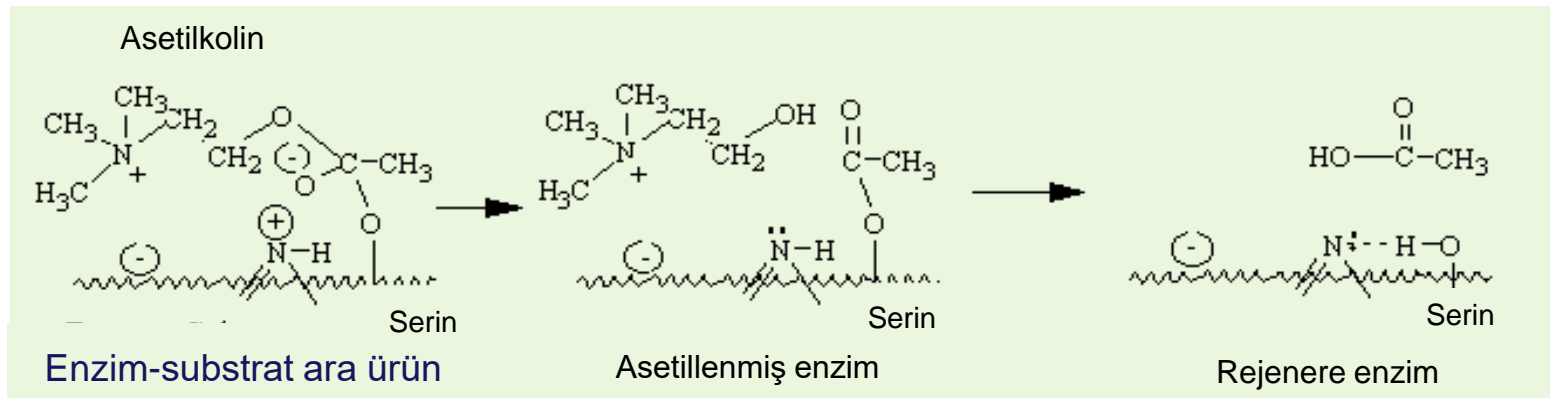


Synapse with acetylcholine acting as the neurotransmitter.

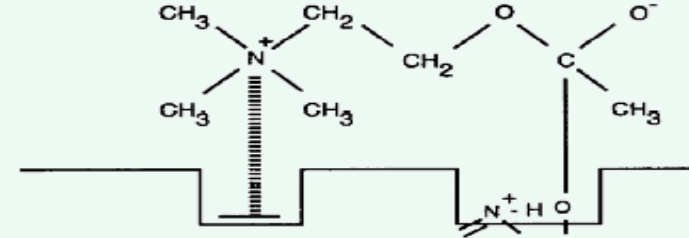
ACh'nin biosentez, depolanma, sekresyon ve metabolizması



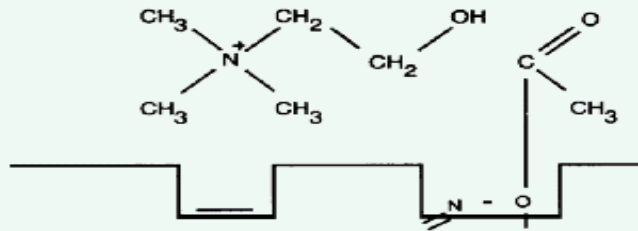
ACh'in asetilkolin esterez ile hidrolizi



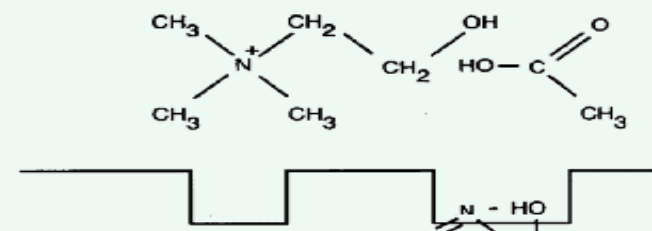
1. Acetylcholine molecule and active site of enzyme shown together but not having undergone any interaction.



2. Acetylcholine combined with enzyme to form a substrate-enzyme intermediate (short lived).



3. The ester link in the acetylcholine has been broken and free choline has been formed.



4. The acyl group has become detached from the enzyme leaving: choline, acetic acid, and the enzyme returned to its original state.

I. Kolinerjik aktiviteyi arttıran ilaçlar

Kolinerjik ilaçlar, kolinerjik sinirlerle innerve organlarda, kolinerjik stimülasyonun oluşturduğu etkilere benzer etkiler oluştururlar ve dolayısıyla tedavide bu amaçla kullanılırlar.

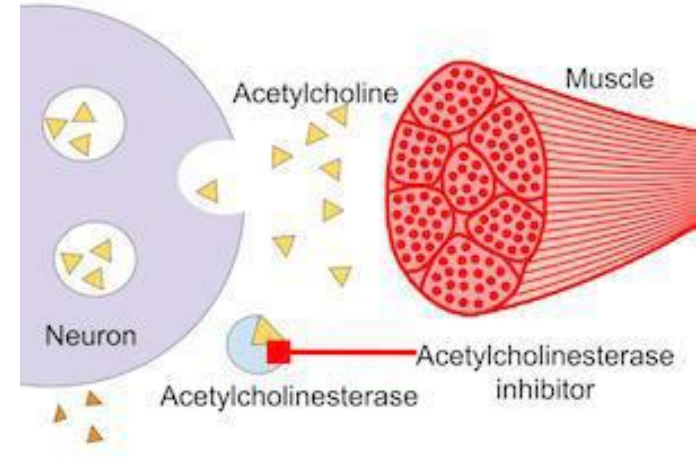
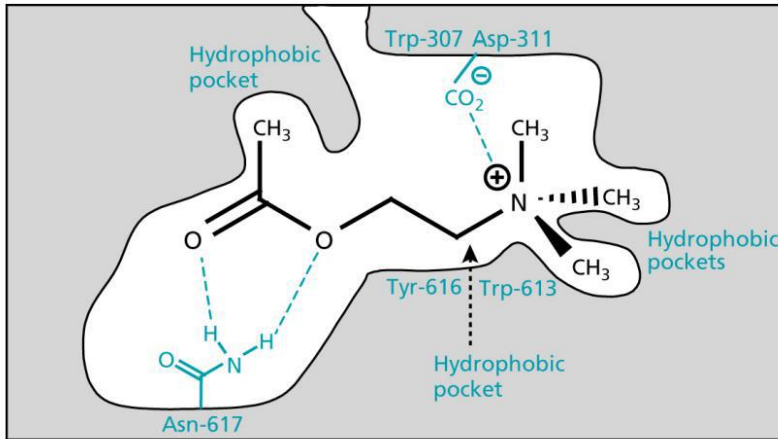
Ancak bu gruptaki ilaçların **seçimli etkileri olmadığından** sınırlı olarak kullanılırlar.

Seçici etkilerinin gelişmesi oranında tedavi değerleri artmaktadır.

Asetilkolin reseptörünün uyarılması iki yolla olmaktadır;

Kolinerjik agonistlerin **direkt** asetilkolin reseptörüne bağlanması, nikotinik veya muskarinik etkileri tetiklemesi veya her ikisi.

İndirekt **agonistlerin** bağlanması; Asetilkolin esteraz (AChE) tarafından ACh'nin hidrolizinin **inhibe edilmesi**, böylece var olan ACh'nin etkisini uzatmak.



I. Kolinergik aktiviteyi arttıran ilaçlar

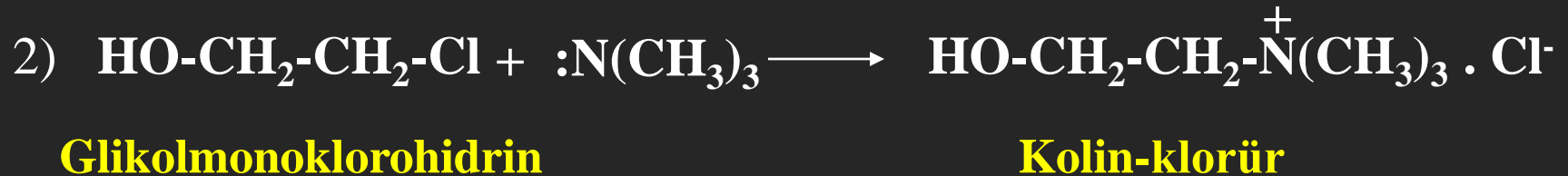
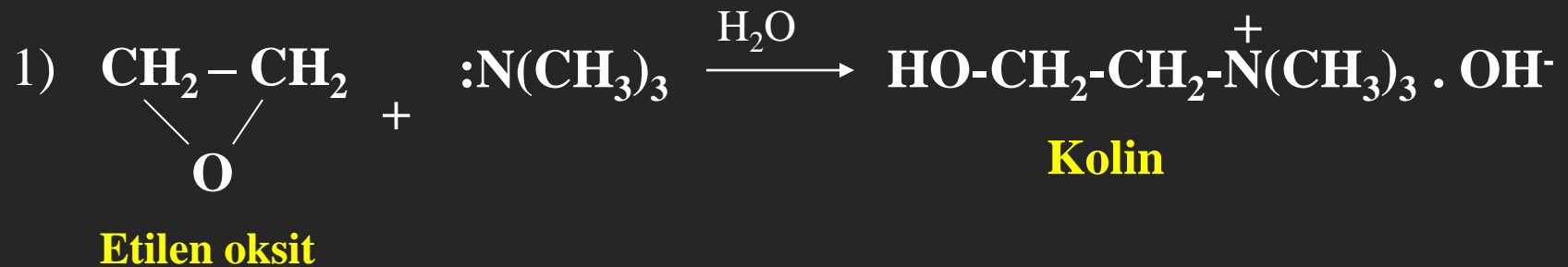
A. Kolinergik reseptör agonistleri

A1. Asetilkolin benzeri agonistler

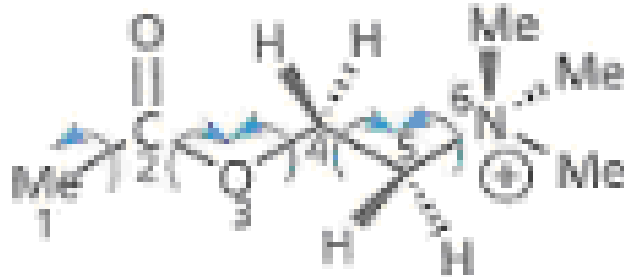
(Doğrudan Etkili)

- Asetilkolin
- Metakolin
- Betanekol
- Karbakol
- Sevimelin
- Pilokarpin

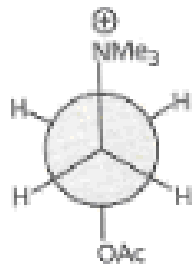
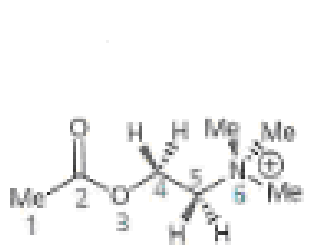
Asetilkolin'in Eldesi



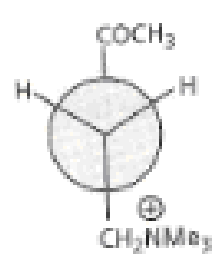
Asetilkolin:



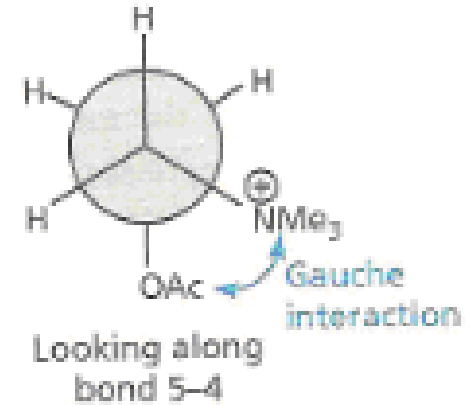
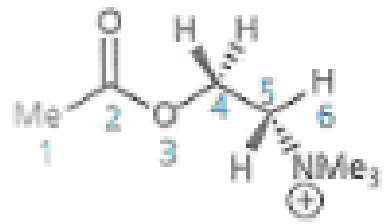
Bond rotations in acetylcholine leading to different conformations.



Looking along bond 5-4



Looking along bond 4-3



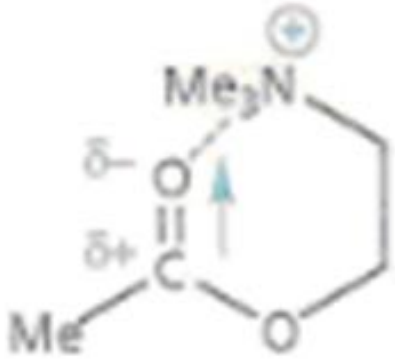
Looking along bond 5-4

Asetilkolin'in Sawhorse ve Newman gösterimi

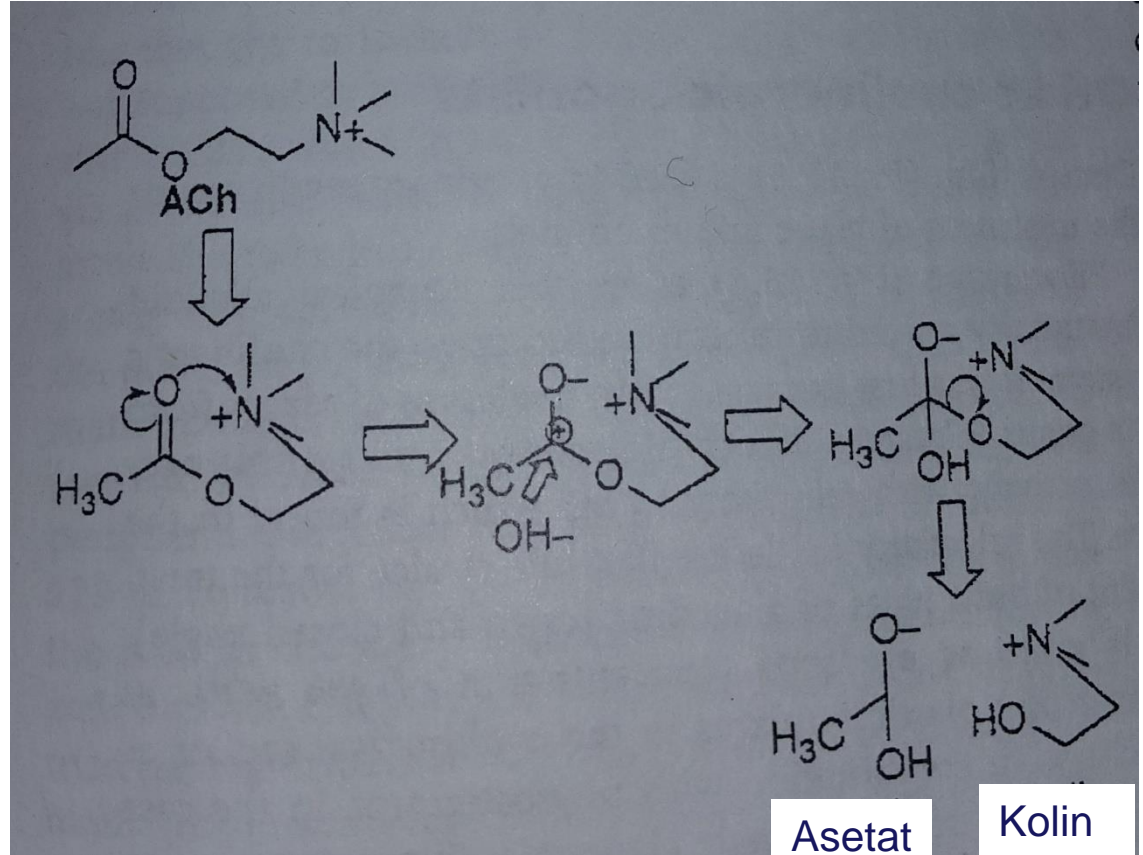
Asetilkolin'in gauche konformasyonu

Asetilkolinin dayanıksızlığı

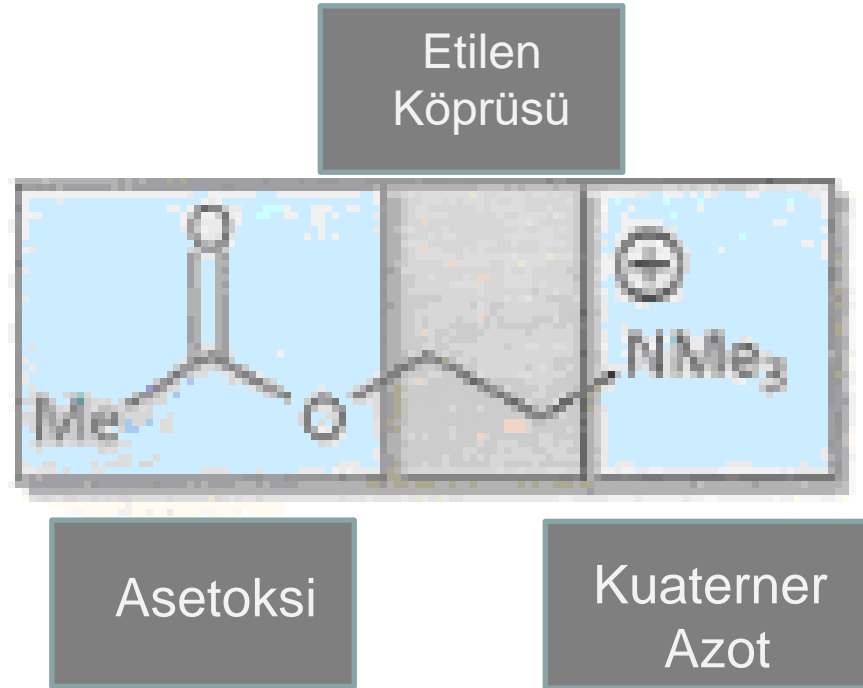
Asetilkolin, hem nikotinik hemde muskarinik aktiviteye sahiptir. Ancak AChE ile ve sulu çözeltilerde hızla hidroliz olur. ACh yapısındaki **ester fonksiyonunun hem kimyasal hemde enzimatik aktiviteyle hidroliz** olmasından dolayı **dayanıksızdır**. **Kimyasal hidroliz ACh' i oral olarak alımda inaktif yapar.**



ACh nin hidrolizinde kuaterner amonyumun yakınlığının etkisini gösteren reaksiyon şeması

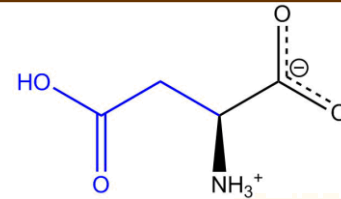


Asetilkolin: Yapı, SAR (Yapı-Etki İlişkileri) ve Reseptöre bağlanma

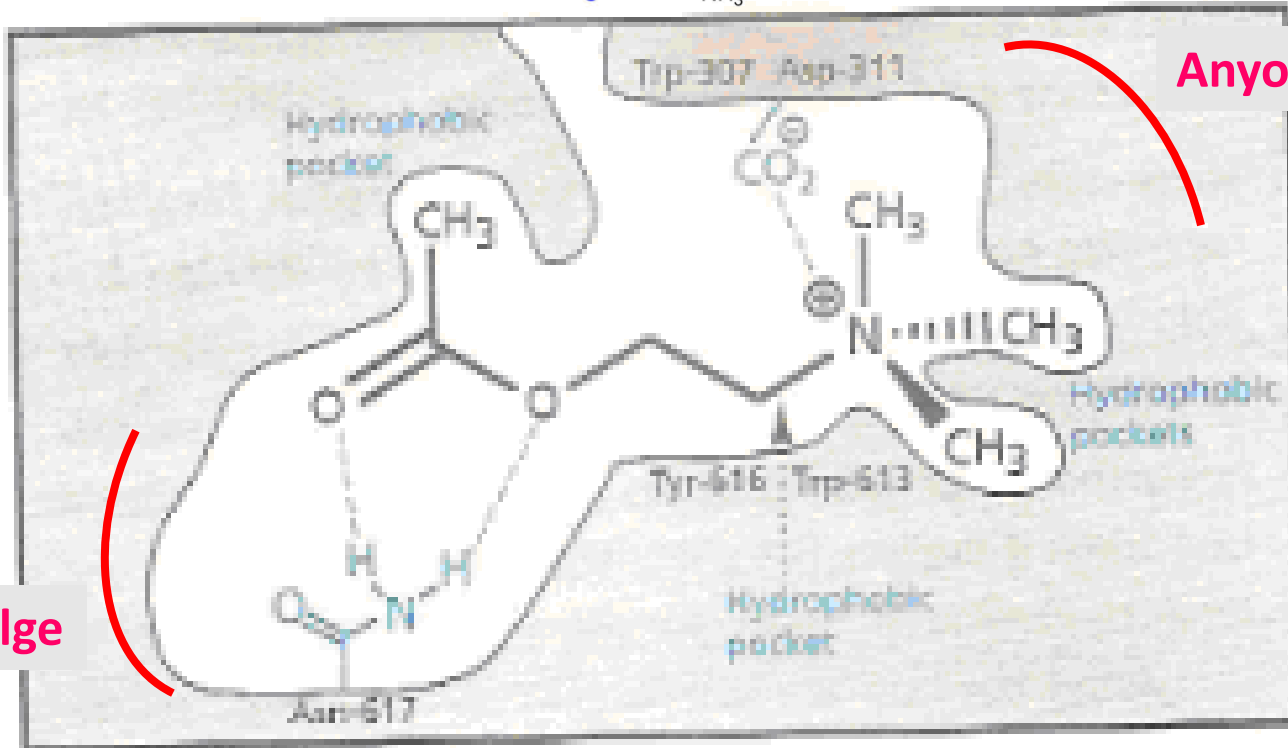


Asetilkolin

Asetilkolin: Yapı, SAR ve Reseptöre bağlanma

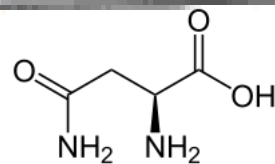


Aspartik asit (Asp-311)



Anyonik bölge

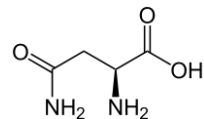
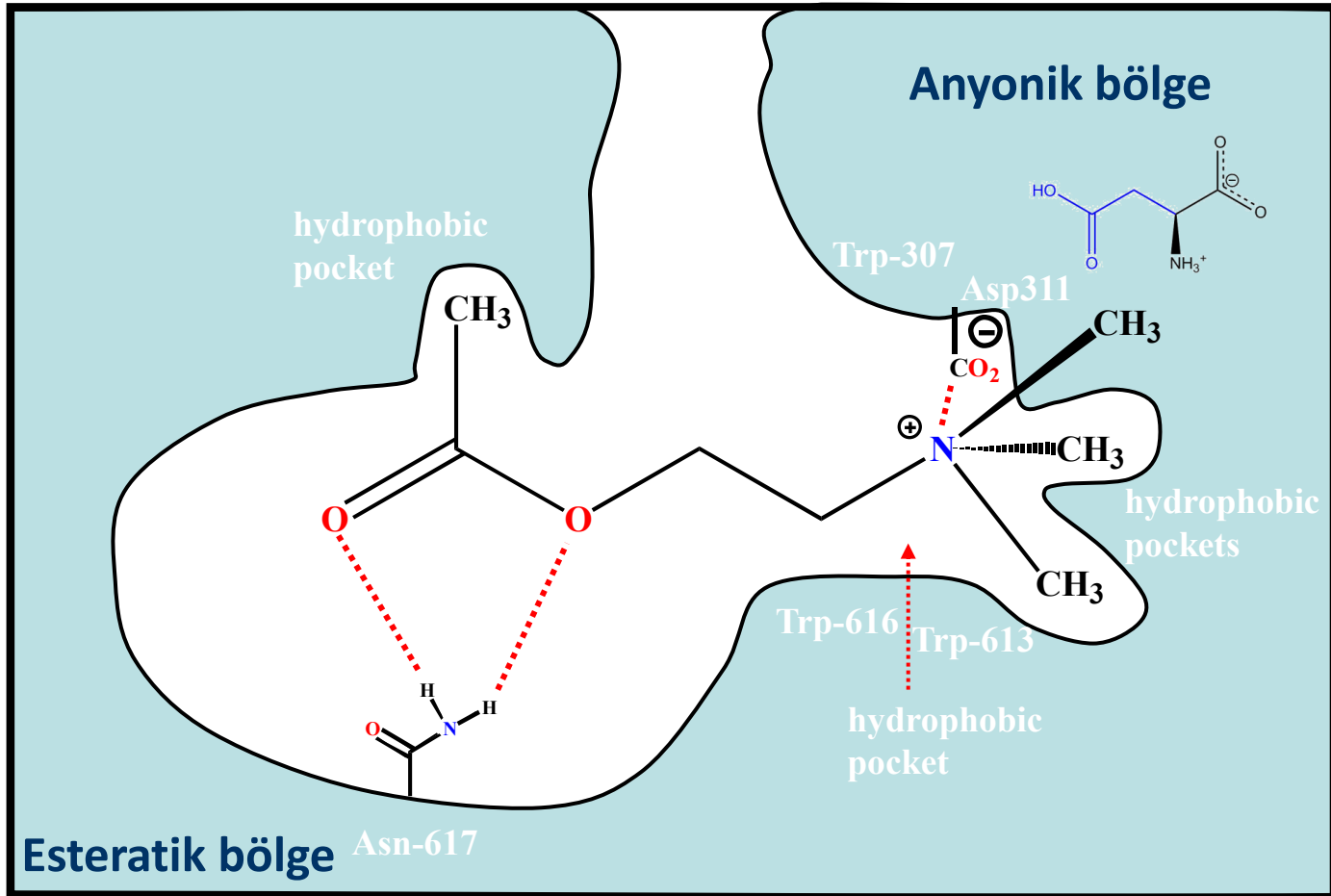
Esteratik bölge



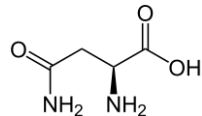
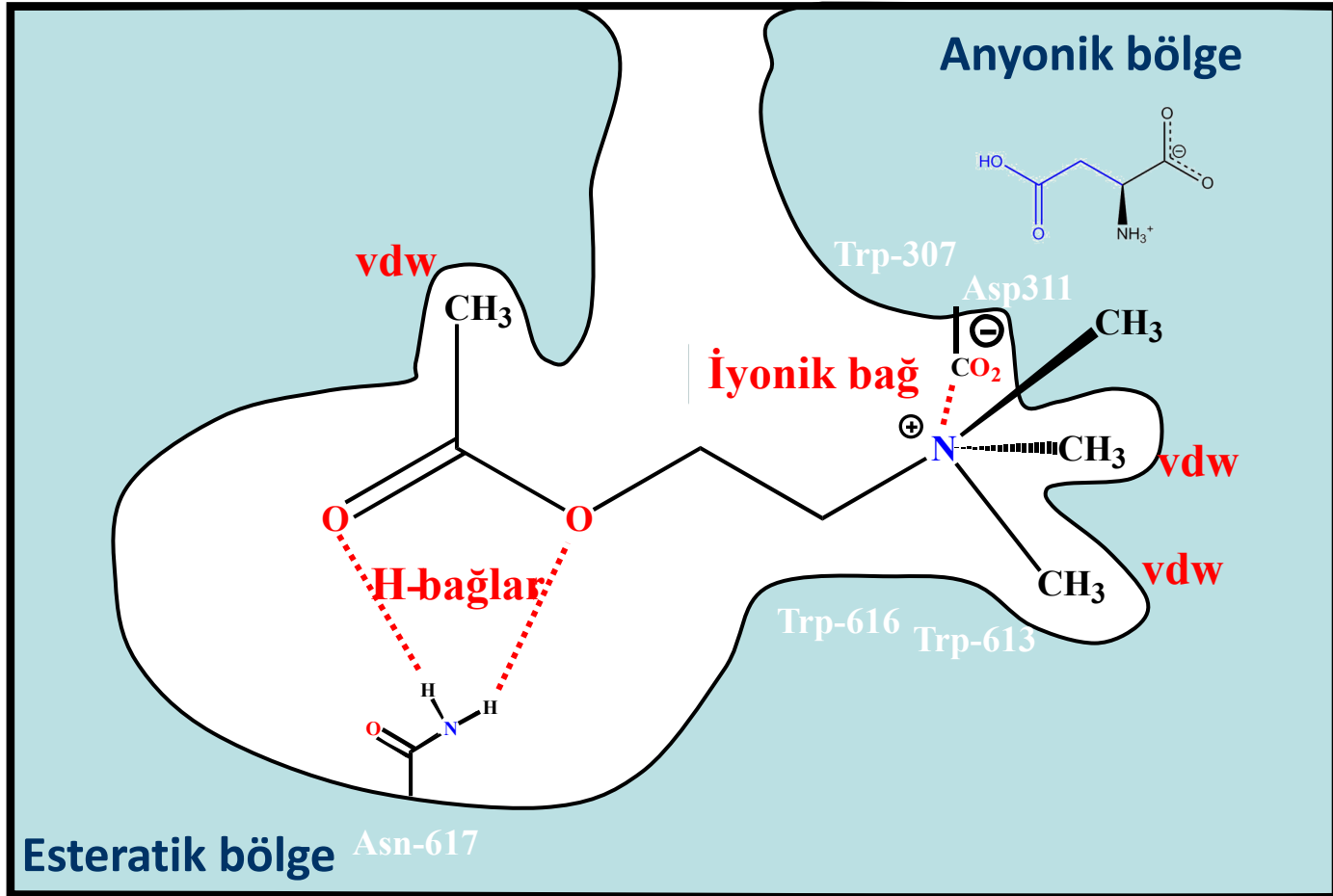
Asparagin (Asn-617)

Muskarinik reseptör bağlanma bölgesi

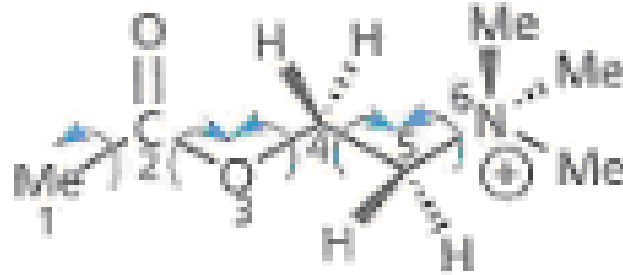
Muskarinik reseptörde bağlanma bölgesi



Muskarinik reseptörde bağlanma bölgesi



Asetilkolin: Yapı, SAR ve Reseptöre bağlanma



Muskarinik reseptör



Nikotinik reseptör

ACh'nin Farmakoforu

Asetilkolin: Yapı, SAR ve Reseptöre bağlanma

ACh'nin **esterazlarla** (AChE, pseudokolinesteraz, butirikolinesteraz) **hidroliz olması çok kısa plazma yarı ömrüne neden olur**. Bu nedenle terapötik etken madde olarak kullanımı uygun değildir. Aşağıdaki gereklilikleri ortaya koyacak şekilde modifikasyonuna gereksinim vardır.

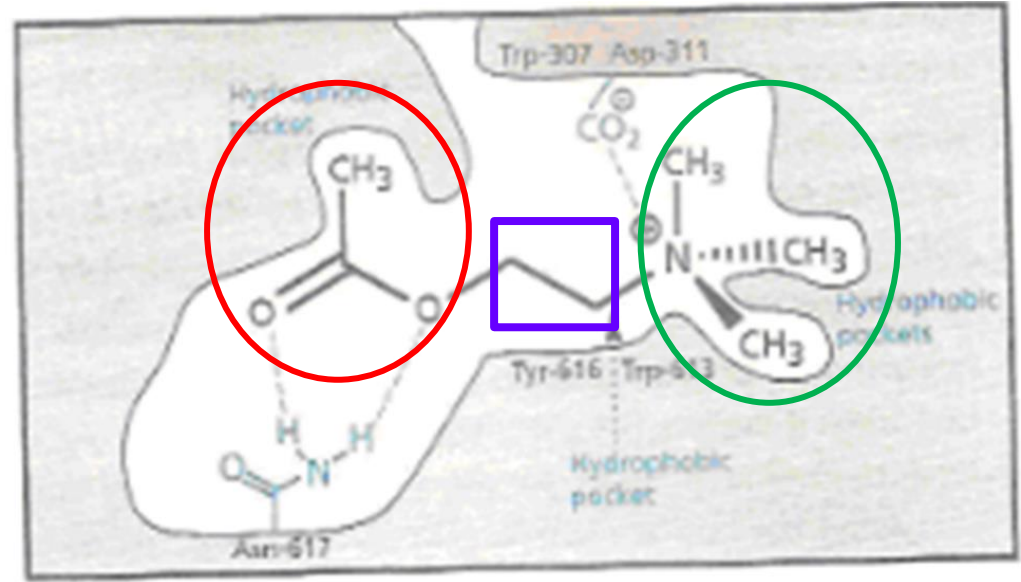
- Asit hidrolizine karşı stabilite (oral ilaçlar)
- Kanda kimyasal hidrolize karşı stabilite (uzun süre dayanıklılık)
- Enzimatik hidrolize karşı stabilite (uzun süre dayanıklılık)
- Organ seçiciliği ((Farmakokinetik)
- Reseptör tipi (Farmakodinamik)

*Bunun için, molekül üzerinde **katyonik kafada, oksijen-azot atomları arasındaki zincirde ve ester yapısında** değişikliğe gidilerek yeni türevler hazırlanmıştır*

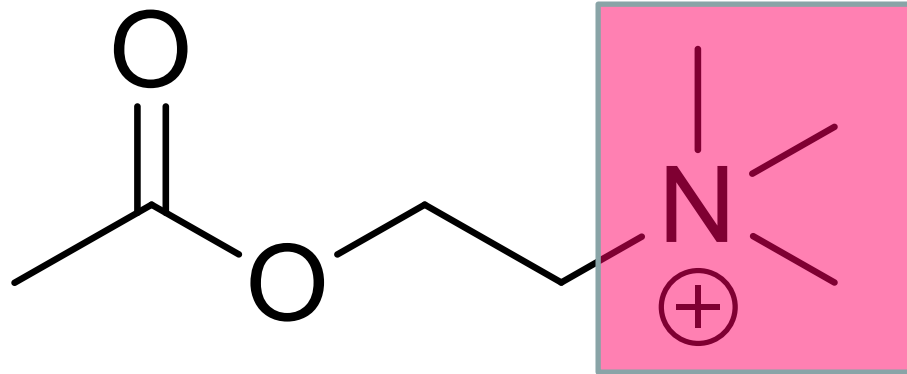
Asetilkolin: Yapı, SAR ve Reseptöre bağlanma

SAR için uygulanacak kurallar;

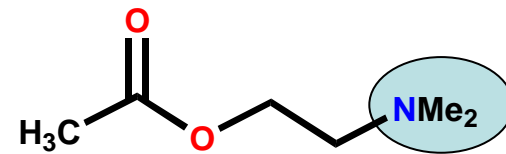
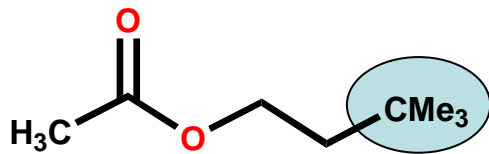
- **Amonyum** grubu
- **Ester** grubu (Ester fonksiyonlu grubunun büyüklüğü arttırılmamalı. Çünkü reseptörde oldukça küçük hidrofobik bölgeye oturmaktadır.)
- **Etilen zinciri** (İki ucu birbirine bağlayan köprüde **2 karbon olmalı** ve bu zincir ne uzatılmalı ne de kısaltılmalı)



Asetilkolin için SAR

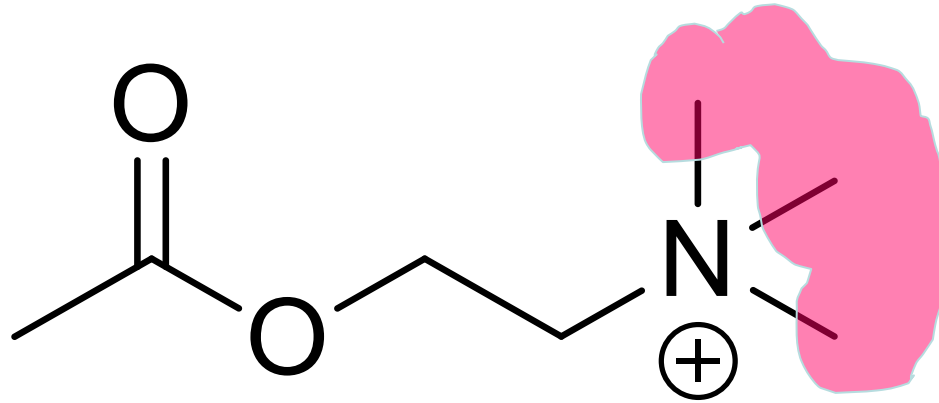


- Kuaterner amonyum önemli

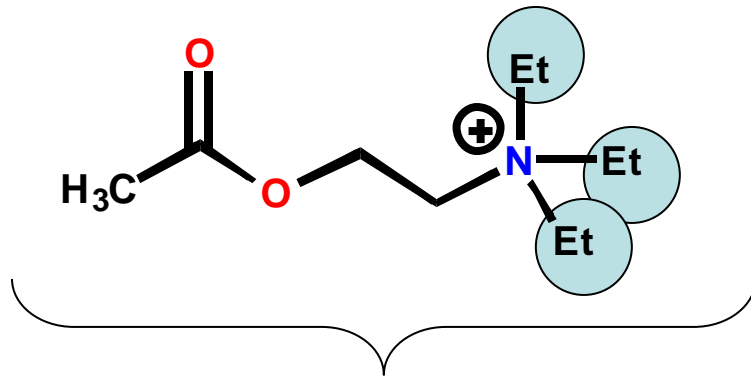


Kötü aktivite

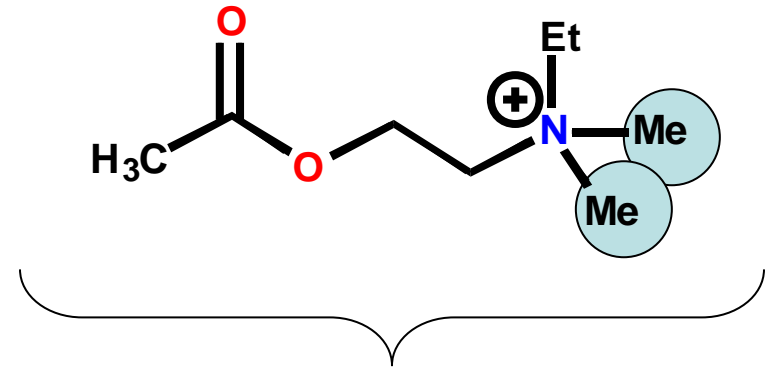
Asetilkolin için SAR



Kuaterner N en az 2 metil grubu taşımalı

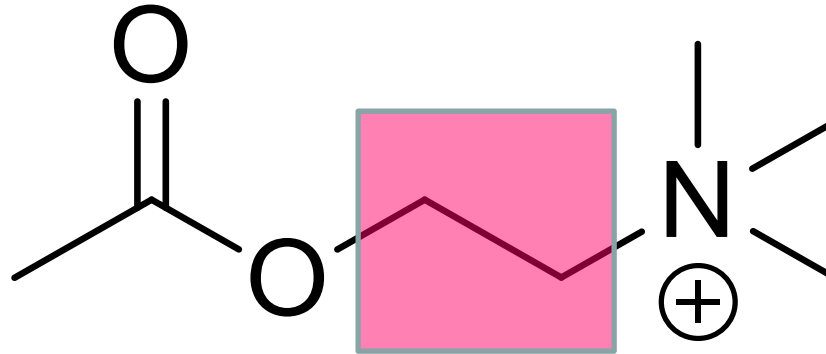


Düşük aktivite

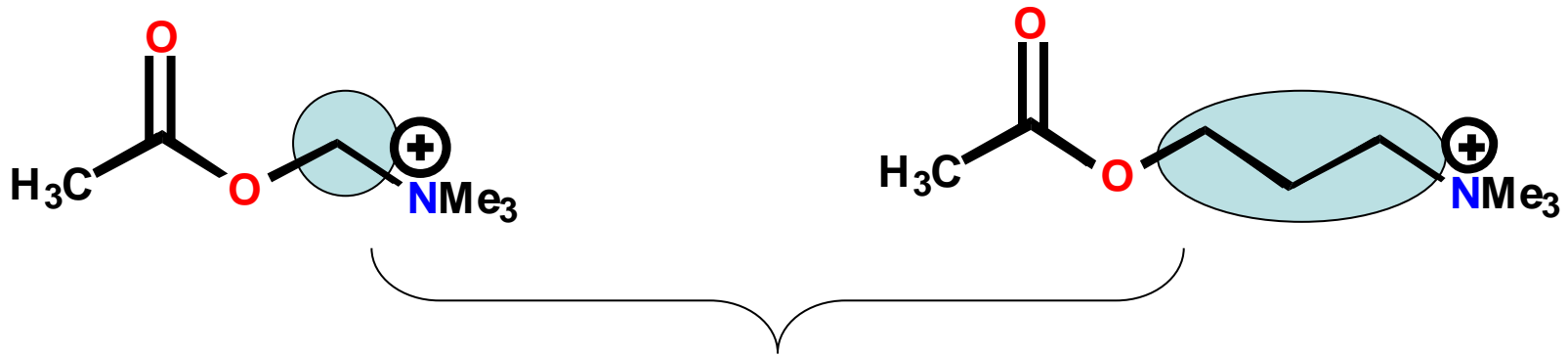


Aktivite var

Asetilkolin için SAR

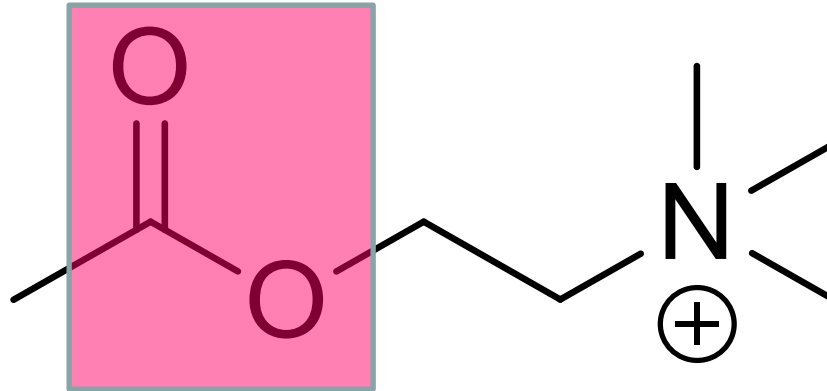


- Ester ile kuaterner azot arasındaki mesafe önemli
- Etilen köprüsü korunmalı



Aktivite için uygun değil

Asetilkolin için SAR

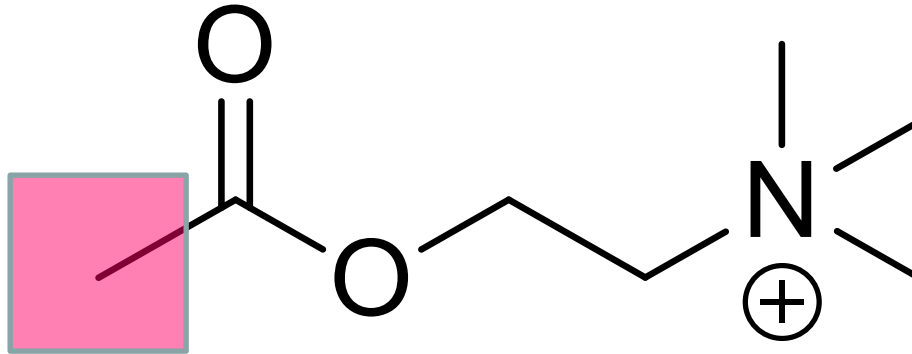


Ester önemli

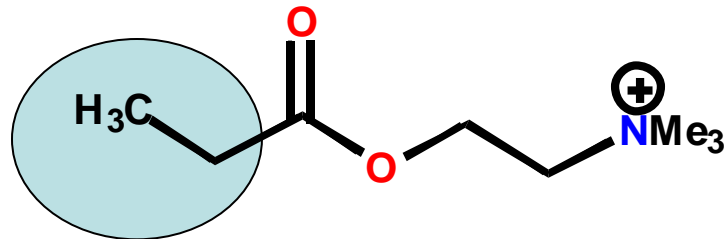


Kötü aktivite

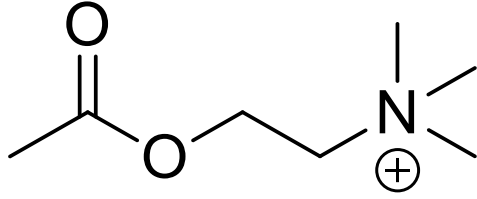
Asetilkolin için SAR



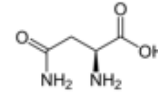
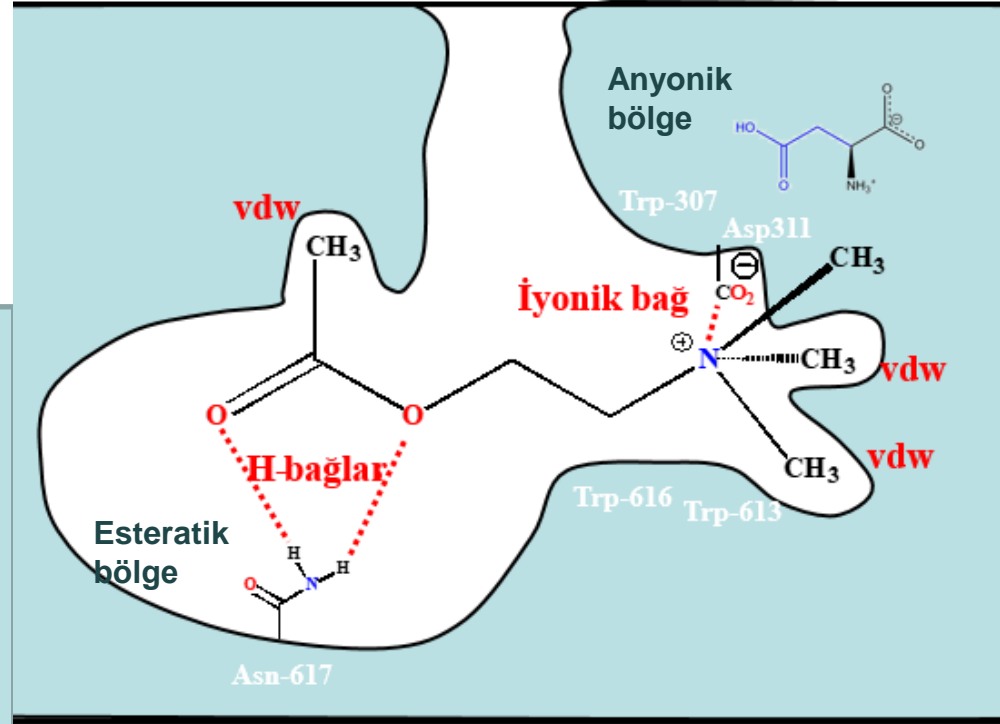
Asetoksi grubundaki metil süstitüenti uzatılmamalıdır.



Asetilkolin için SAR

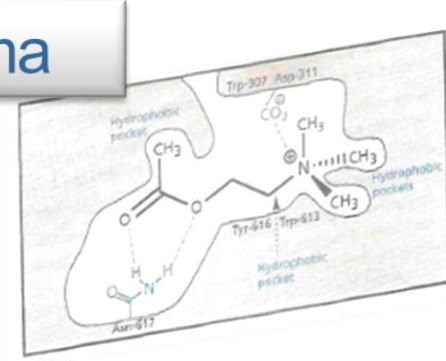


- Asetilkolin ile bağlanma bölgesi arasındaki alan oldukça dardır.
- Metil gruplar küçük hidrofobik cepler için oldukça uygundur.
- Ester; H-bağları ile reseptörle etkileşir.
- Kuaterner amonyum iyonik bağ ile reseptörle etkileşir.

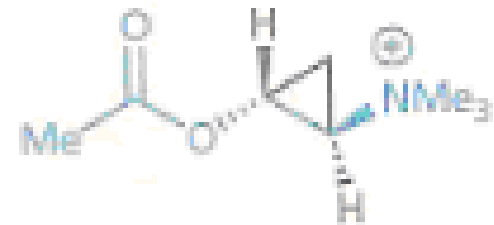
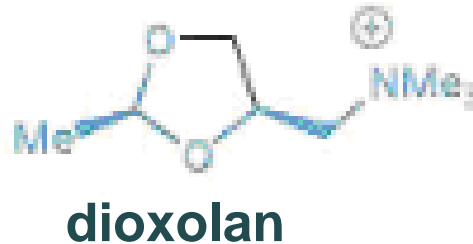
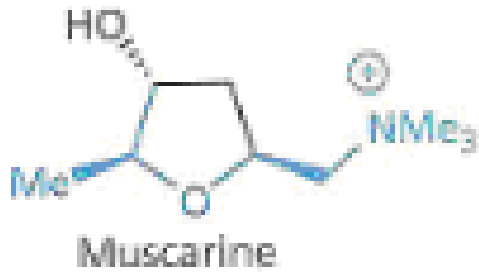


Asetilkolin: Yapı, SAR ve Reseptöre bağlanma

- Asetilkolin'in halkalı analogları



(ACh oldukça flexible (hareketli). Bu nedenle muskarinde olduğu gibi ACh'nin konformasyonundaki hareketliliği kısıtlayacak şekilde elde edilen rijit (esnek olmayan) bileşiklerde reseptöre daha spesifik olarak bağlanması sağlanır. Bu düşünceyle geliştirilen **dioxolan** bileşiği muskarinik analoglarından daha etkilidir.) Asetilkolinin halkalı türevleri **aktif konformasyonun** belirlenmesinde de önemli olmuştur.



ASETİLKOLİN

MIOCHOL-E STERİL İNTRAOKÜLER SOLUSYON^R

Asetilkolin klorür oftalmik cerrahi girişimlerde gözde miyozis oluşturmak için kullanılan doğrudan etkili parasempatomimetik bir ilaçtır. Sadece %1'lik çözeltisi halinde kullanılır.

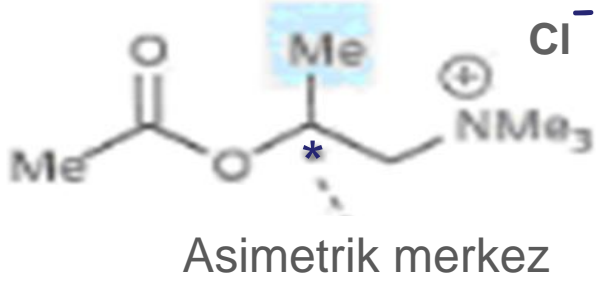
ASETİLKOLİN ve BENZERLERİNİN ETKİLERİ

- Hem nikotinik ve hemde muskarinik etkisi vardır,
- Subkutan ve IM tatbik edilebilir,
- Kolinerjik etkisiyle gözde; iris sfinkterini ve silyer adeleyi kasar ve böylece miyozis (pupilla daralması) yapar,
- Damarlardaki kolinerjik etkisi nedeniyle damar direncinde azalma ve buna bağlı olarak damar genişlemesi ve hipotansiyon oluşturur,
- Kalbin kasılma gücünü azaltır.
- Kalbin atış hızını azaltır.
- Solunum sisteminde, bronşlarda kasılma ve bronş salgısında artış,
- Sindirim sisteminde, barsak hareketlerinde artış, sfinkterlerde gevşeme, mide+barsak+tükrük salgılanmasında artış,
- Ter, gözyaşı, burun vb. salgılarında artış görülür.

A1. Asetilkolin yapısının modifikasyonu ile Asetilkolin benzeri moleküllerin tasarlanması

Metakolin

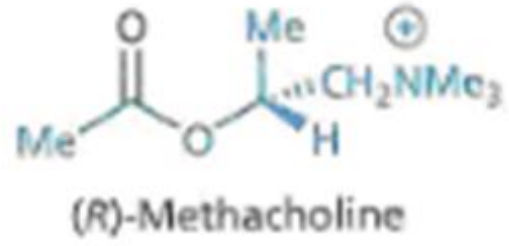
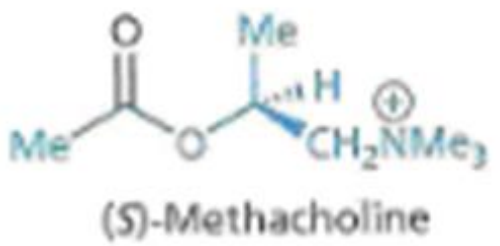
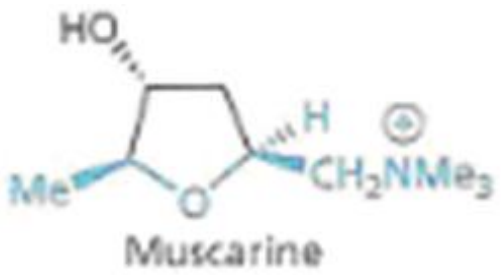
Sterik etkiler



-Metakolin astımın teşhisinde inhalasyon yolu ile kullanılır. Suda çözünen bir ilaçtır. Oral yoldan absorpsiyonu yoktur ve Kan-Beyin Bariyerini (KBB) geçemez.

-Ekstra metil grubu muskarinik reseptöre selektivitenin artmasına ve nikotinik reseptördeki aktivitesinin azaltmasına yol açmıştır.

-Metakolin, ACh'e göre esteraz hidrolizine karşı 3 kat daha dirençlidir.



Metakolinin R ve S enantiyomerlerinin Muskarin ile karşılaştırılması

A1. ACh yapısının modifikasyonu ile ACh Benzeri moleküller

Asetilkolin benzeri moleküllerin tasarlanması

Karbakol (Karbamilkolin)

Miostat^R

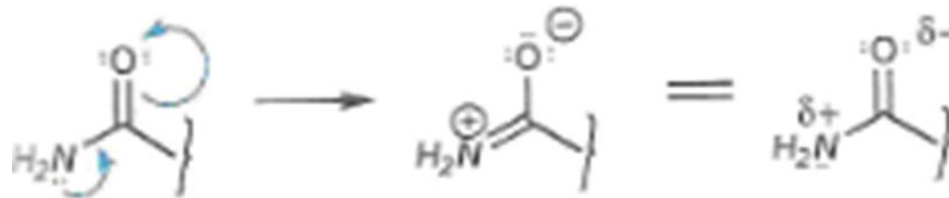


2-[[[(Aminokarbonil)oksi)etil]trimetilamonyum klorür
2-[[[(Karbamoil)oksi)etil]trimetilamonyum klorür

Karbamik asit esteridir

Elektronik etkiler

- **Nükleofil atağının azaltılması;** (Karbonil karbonunda pozitif dipol yükün önlenmesiyle dipol aktivitenin azaltılması.) Bunun için alkil grubu yerine amin grubu getirilerek karbamat grubu elde edilmiştir. Böylece karbonil karbonundaki kısmi pozitif yükün azot üzerindeki lokalize elektronlar sayesinde nükleofilik atağa karşı savunması arttırılmıştır.



Resonance structures of carbachol.

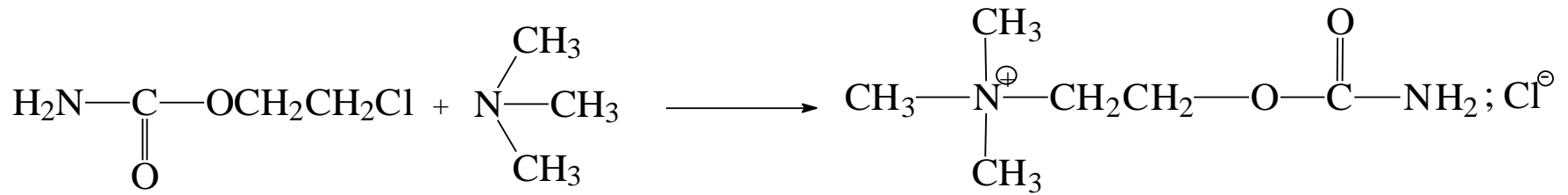
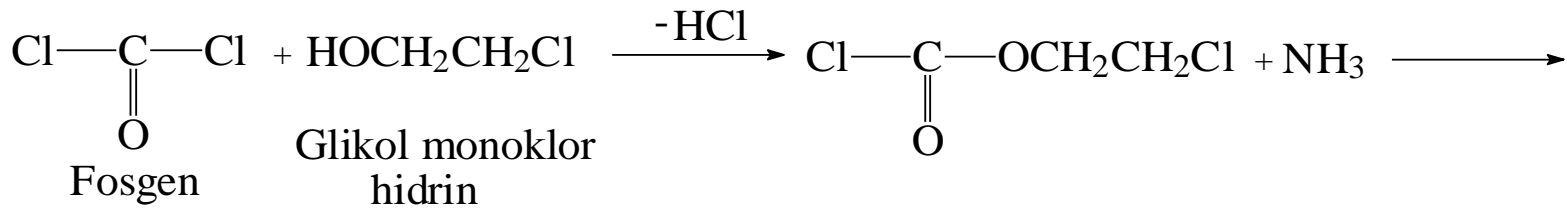
A1. Asetilkolin yapısının modifikasyonu ile Asetilkolin benzeri moleküllerin tasarlanması

Karbakol (Karbamilkolin)



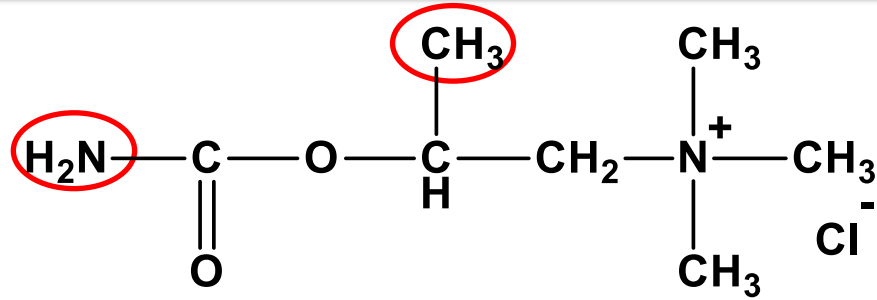
- Elektronik etkilerin değerlendirilmesi ile elde edilen «**Karbakol**» bileşiği, kolinesterazlara dayanıklı, **non-selektif kolinerjik bir bileşiktir.**
- Dolayısıyla, hem nikotinik hem de muskarinik etkileri vardır. (Oral) tablet, subkutan tatbiki ve ayrıca oftalmik çözeltileri şeklinde gözde kullanımı vardır.

Karbakol Sentezi:



A1. Asetilkolin yapısının modifikasyonu ile Asetilkolin benzeri moleküllerin tasarlanması

Betanekol Cl^- Myocholine tablet Myotonine tablet, Hinechol tablet



2-((Karbamoil)oksi)propil)trimetilamonyum klorür

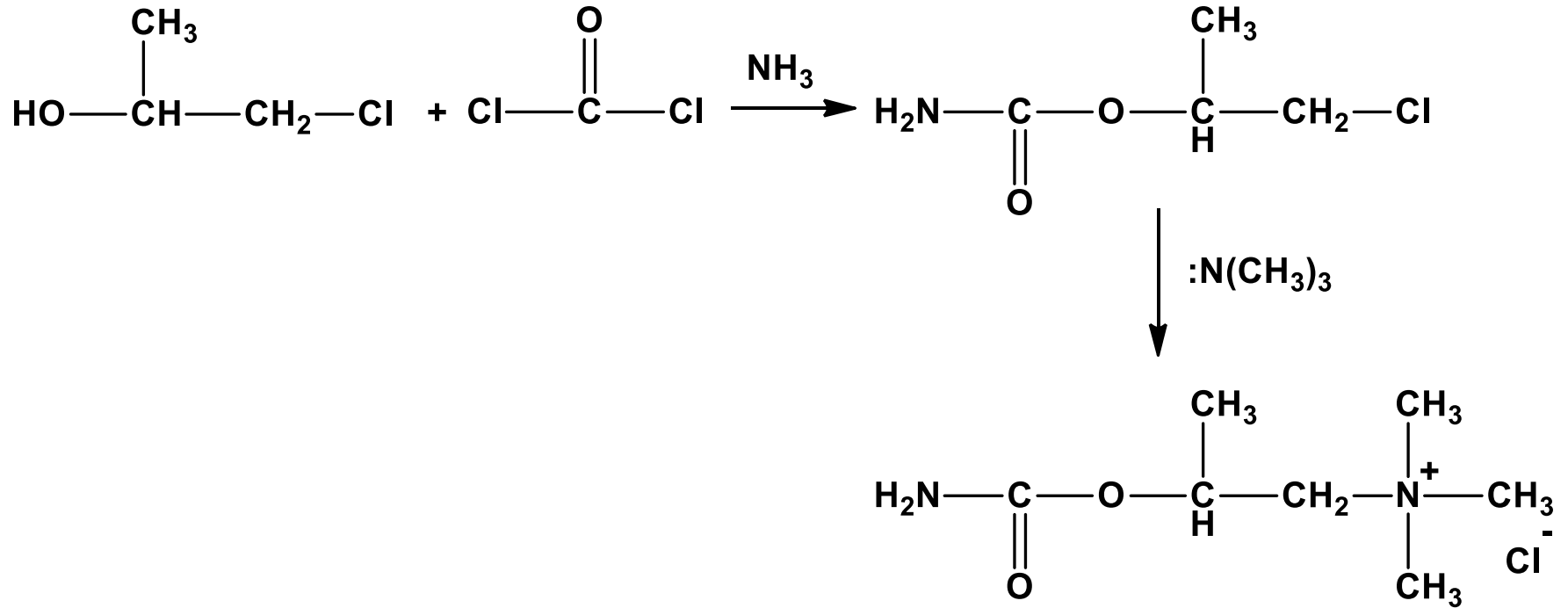
Sterik ve Elektronik etkilerin kombinasyonu

«**Betanekol**» her iki modifikasyonun ürünü olarak geliştirilmiştir.

Karbamilkolin'in metil türevidir. Moleküle CH_3 grb.' nun girişi hidrolize dayanıklılığını artırmıştır.

- Nikotinik etkisi yoktur. Gastrointestinal kanal, mesane atonilerinde ve post-operatif distonilerde oral ve subkutan tatbik edilir.
- **Hem kimyasal hemde enzimatik hidrolize dayanıklıdır.** Bu nedenle 60-90 dakikalık uzun yarı ömrü vardır.
- Kiral merkezi olan bir bileşiktir.
- Muskarinik reseptör için oldukça güçlü stereoselektiftir. Dolayısıyla *S*-betanekol, *R*-betanekol'e göre 1000 kez daha potenttir.
- Fakat bu ilaç hala rasemat olarak üretilmektedir.

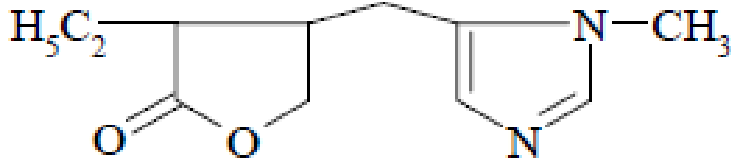
Betanekol klorür sentezi



A1. Asetilkolin benzeri diğer agonistler

(Parasempatomimetik Alkaloidler ve Sentetik Benzerleri)

PİLOKARPİN **Pilosed** **Pilokarsol** **Pilogel** **Pilomin** göz dam **Salagen** tb



3-Etil-4-(1-metil-5-imidazolilmetil)-2-okso-tetrahidrofuran

Pilocarpus Jaborandi yapraklarından izole edilen bir alkaloiddir. Nitrat veya HCl tuzu halinde kullanılır. AChE dan etkilenmez.

Miyotik etkisi nedeniyle oftalmolojide (Glaucom'da göz içi basıncı düşürmek amacıyla) %1-6'lık çözeltileri halinde kullanılır.

Sjögren sendromu ile ilişkili ağız kuruluğunun tedavisinde de kullanılır.



Skopolamin veya atropin zehirlenmelerinde antidot olarak da kull.

A1. Asetilkolin benzeri diğer agonistler

(Parasempatomimetik Alkaloidler ve Sentetik Benzerleri)

MUSKARİN

Amanita Muscaria adlı mantardan elde edilir. Mantar zehirlerinin en bilinenidir. Kolinerjik sistem bileşiklerini taklid eden ve aşırı kolinerjik aktiviteye neden olan bir tür organik zehirdir.

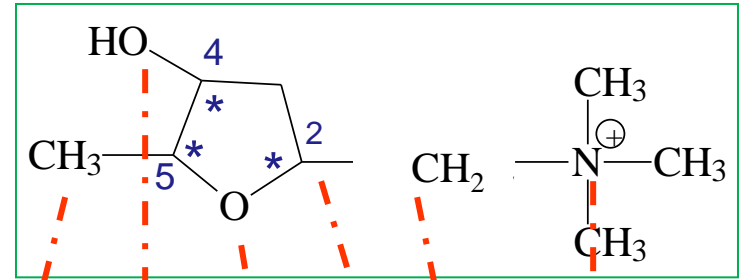


Farmakolojide deneysel amaçlı olarak küçük dozlarda muskarinik reseptörleri etkileyerek, bilinen parasempatomimetik etkileri (muskarinik etkileri) oluşturur.

Muskarin' in Neden Olduğu (Parasempatomimetik) Etkiler:

- Lakrimasyon (göz yaşı salgısı),
- Tükrük / Sekresyon artışı,
- Terleme,
- Myosis,
- Bulantı-kusma,
- Belirgin hipotansiyon,
- Bradikardi,
- Dolaşım kollapsı.

} Mantar zehirlenmelerinde görülür



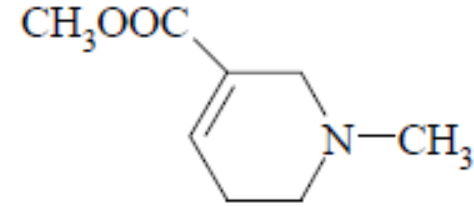
(2S,4R,5S)-(4-hidroksi-5-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-trimetilamonyum

A1. Asetilkolin benzeri diğer agonistler

(Parasempatomimetik Alkaloidler ve Sentetik Benzerleri)

Arekolin

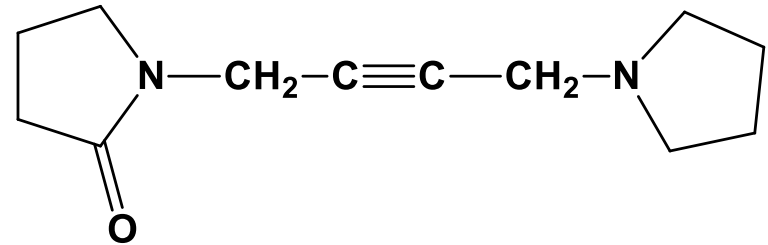
Muskarinik etkileri yanında, nikotinik etkiler de gösterir. İnsan sağlığında ilaç olarak kullanılmaz.



Oksotremorin

Parkinson hastalığına benzer tremorlara neden olur.

Bu nedenle deney hayvanlarında antiparkinson ilaçların denenmesinde kullanılır.

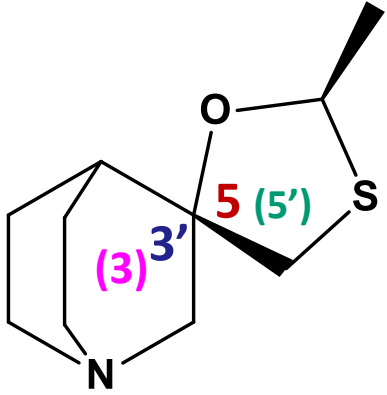


1-(2-okso-1-pirolidinil)-4-(1-pirolidinil)-2-but-in

A1. Asetilkolin benzeri diğer agonistler

(Parasempatomimetik Alkaloidler ve Sentetik Benzerleri)

Sevimelin Evoxac^R



cis-2-Metilspiro[1,3-oksatiyolan-5,3'-kinöklidin]

cis-Kinöklidin-3-spiro-5'-2'-metil-1,3-oksatiyolan

Kinöklidin=1-azabisiklo[2.2.2]oktan

Muskarinik agonisttir ve alt reseptörlerden M3 reseptörü için oldukça selektiftir. Dış salgıları artırır. Sjögren's sendromu ile ilişkili ağız kuruluğunu tedavi eder.

Sjögren's sendromu: Tükrük bezinin çalışmaması ile ilgili

Kolinerjik agonistlerin klinik kullanımları

Muskarinik agonistlerin klinik kullanımları:

- glokom tedavisi
- ameliyatlardan sonra GIS ve üriner yolun aktif hale getirilmesi
- Kalp kasının aktivitesini ve kalp hızını düşürerek belli kalp defektlerinin tedavi edilmesi

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Kolinerjik sinir sistemi kimyasal mesajcı olarak **asetilkolin** nörotransmitterini kullanan nöronları içerir.
- İki tip kolinerjik reseptör vardır. Kalp kasında ve düz kaslarda **muskarinik reseptörler**, iskelet kaslarında ve nöronlar arasındaki sinapslarda **nikotinik reseptörler** bulunur.
- Asetilkolin kolinerjik reseptörlerden ayrıldığında **asetilkolinesteraz** enzimi tarafından hidroliz edilir. Hidroliz ürünü olan kolin presinaptik nöron içine alınır ve tekrar asetilkoline asetillenir. Kolinerjik reseptörler ve asetilkolinesteraz enzimi kullanışlı ilaç hedefleridir.
- Asetilkolin ilaç olarak kullanılamaz, çünkü asit ve enzimlerle hızlıca hidroliz edilir. Asetilkolin kolinerjik reseptörlerin farklı tiplerine ve alt tiplerine selektivite göstermez.

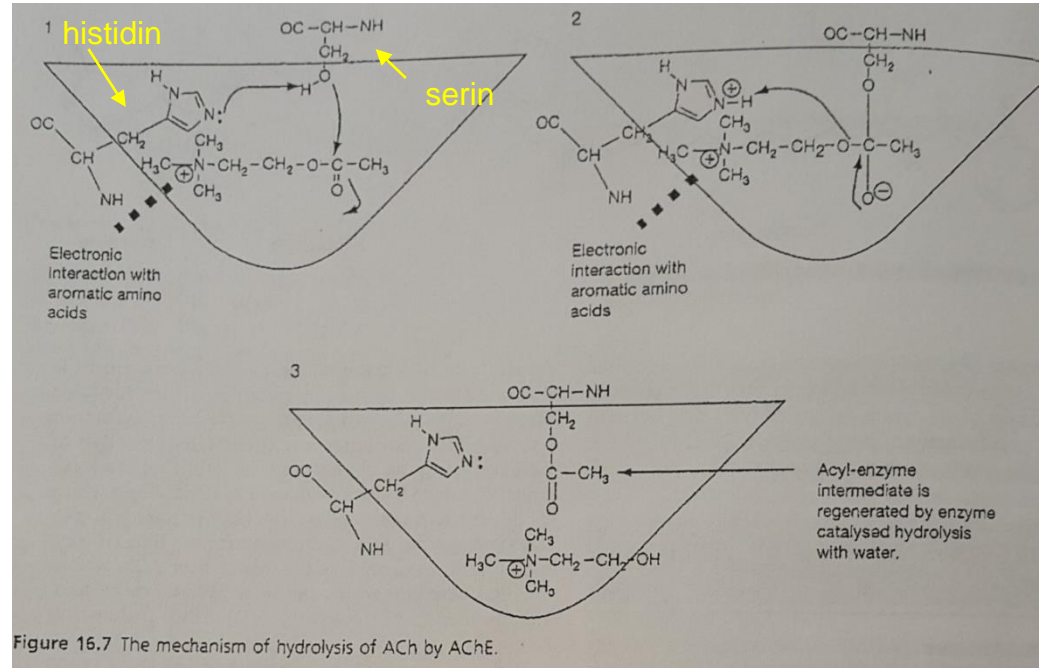
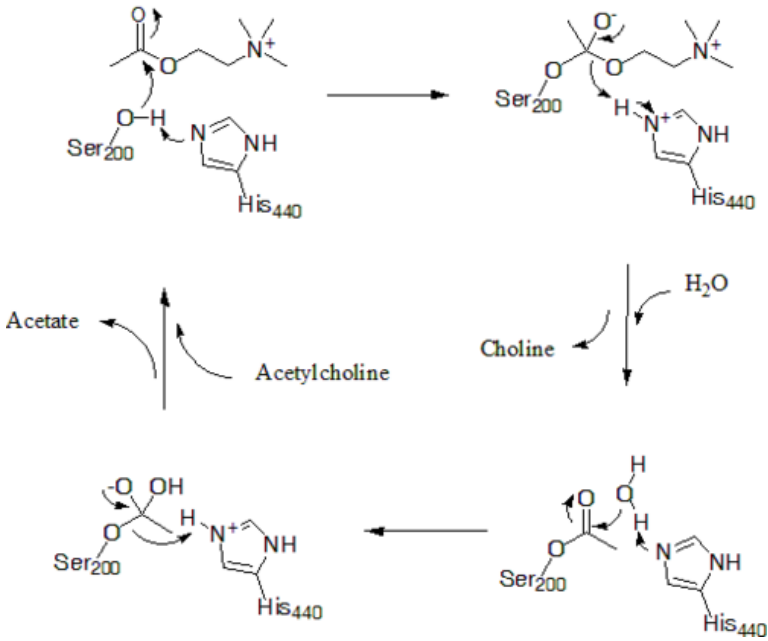
ÖNEMLİ NOKTALAR

- Asetilkolin, kolinerjik reseptörün bağlanma noktasına tam olarak uyar ve değişiklik yapabilmek için çok az imkan vardır. N-Metil gruplarının ikisi ve açilmetil grubu muskarinik reseptördeki hidrofobik ceplere yerleşir. Hidrojen bağı ile reseptöre bağlanmada «Ester grubu» gerekli (Esteratik Bölge) ve iyonik etkileşimlerde ve/veya indüklenmiş dipol etkileşimlerde «kuaterner azot» (Anyonik Bölge) gereklidir.
- Asetilkolinin rijit yani halkalı türevleri aktif konformasyonun belirlenmesinde ve denenmesinde kullanılmıştır.
- Komşu grup katılım prensibinden dolayı asetilkolin aside karşı dayanıksızdır. Dayanıklı türevler **sterik engellerle** ve/veya **elektronik etkiler** kullanılarak tasarlanmıştır.

B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

Bu grup ilaçlar Asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek bütün kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolin birikmesine neden olurlar. (İndirekt etkili kolinerjik agonistler)

Hem *nikotinik* ve hemde *muskarinik* reseptörlere etkilidirler. Bu bileşikler yarışmalı olarak, asetilkolinden önce enzime bağlanır ve hidrolize engel olurlar.



ACH'nin AChE tarafından hidroliz mekanizması

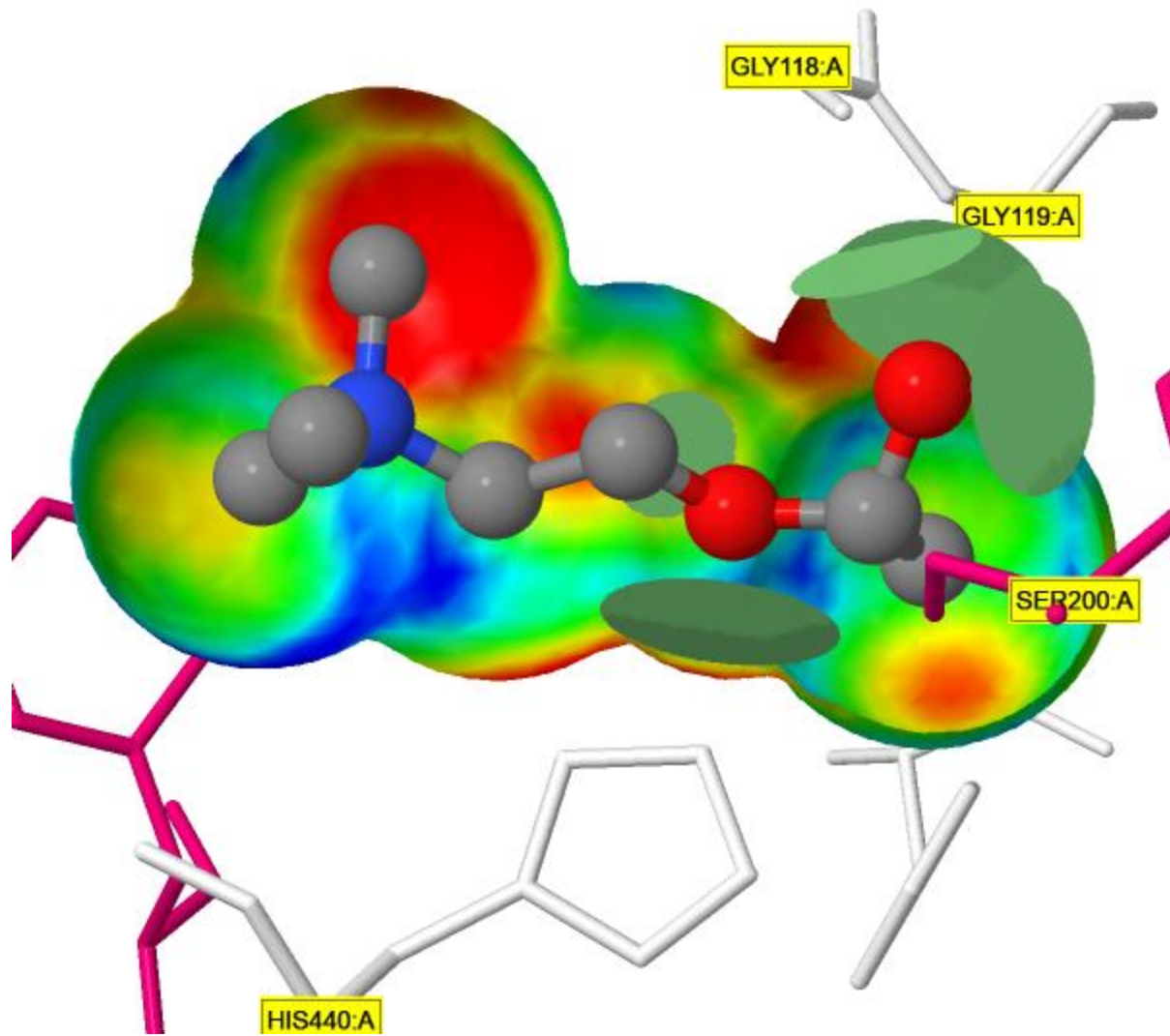
B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

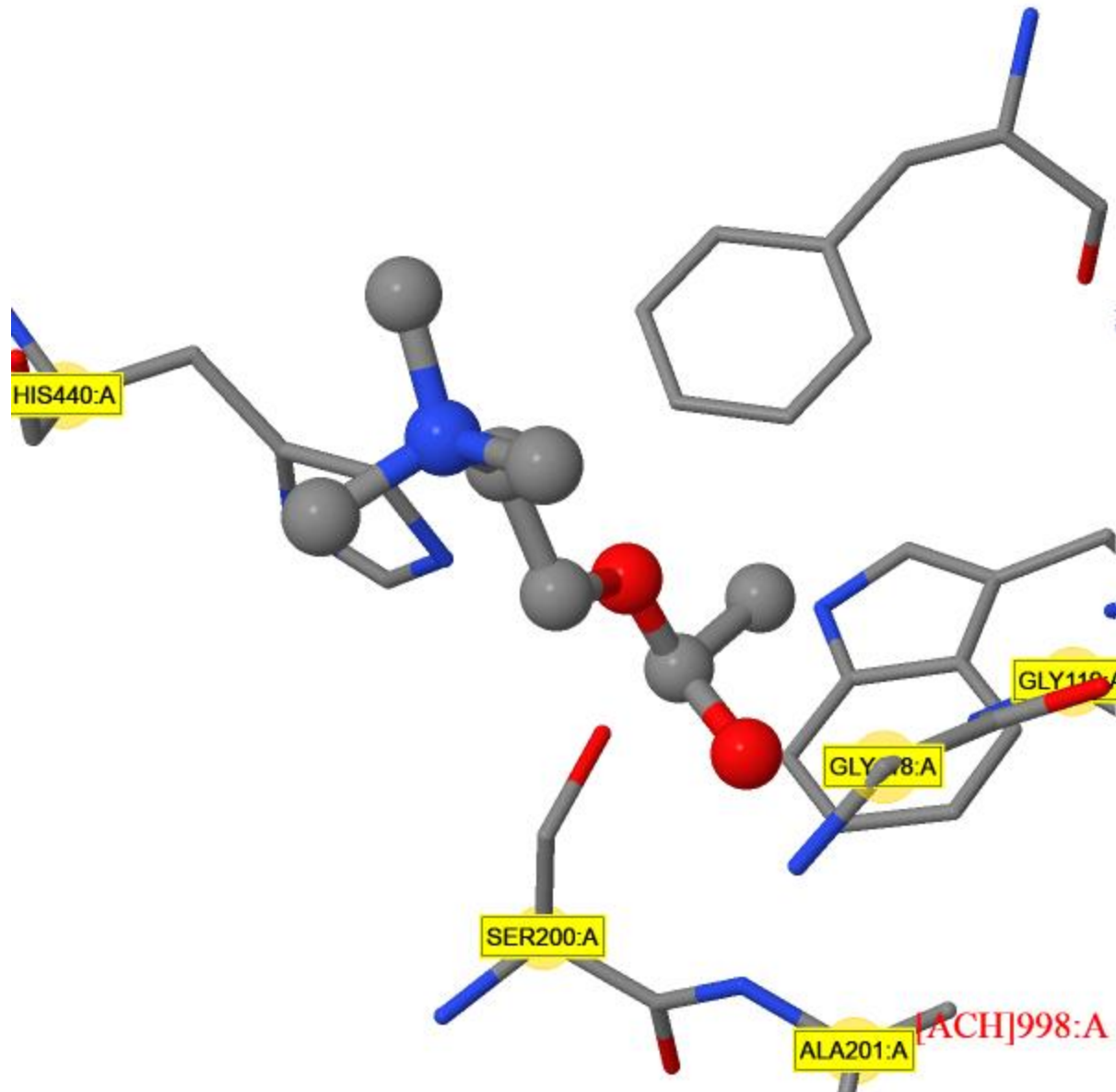
- Antikolinesterazlar; **miyastenya gravis**, **gastrointestinal kanaldaki atoniler** ve **glokomda** kullanılırlar.
- Bu bileşikler aynı zamanda **sinir gazları ve insektisit** olarak da kullanılmaktadır.
- Kompetitif antagonistler dışındaki bileşikler **karbamik asit türevleri** ve **fosforik asit türevleri** olmak üzere iki grupta incelenir. Her iki grubunda etki mekanizması benzerdir.
- **Asetilkolinesterazın esteratik bölgesi fosforik asit veya karbamik asit esterleri ile reaksiyona girer ve asetilkolinin hidrolizi inhibe olur.**

asetilkolinesteraz



asetilkolin





B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

Antikolinesterazlar ilaçlar mekanizmalarına göre 3 gruba ayrılırlar.

B. Antiasetilkolinesteraz ilaçlar

B1. Kompetitif antagonistler

B2. Kısa etkili inhibitörler (Karbamatlar)

(Reversibl (Geri-dönüşümlü) İnhibe edenler

B3. Uzun etkili inhibitörler (Organofosforlar)

(Irreversibl (Geri-dönüşümsüz) inhibe edenler)

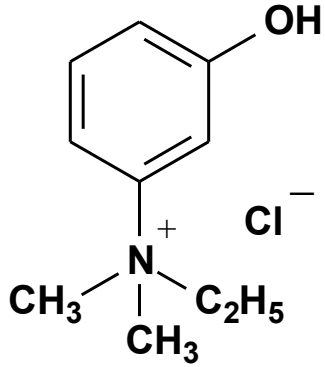
B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

B1. Kompetitif antagonistler

B. Antiasetilkinesteraz İlaçlar

B1. Kompetitif antagonistler

Edrofonyum ENLON, EDROPONIUM CHLORIDE



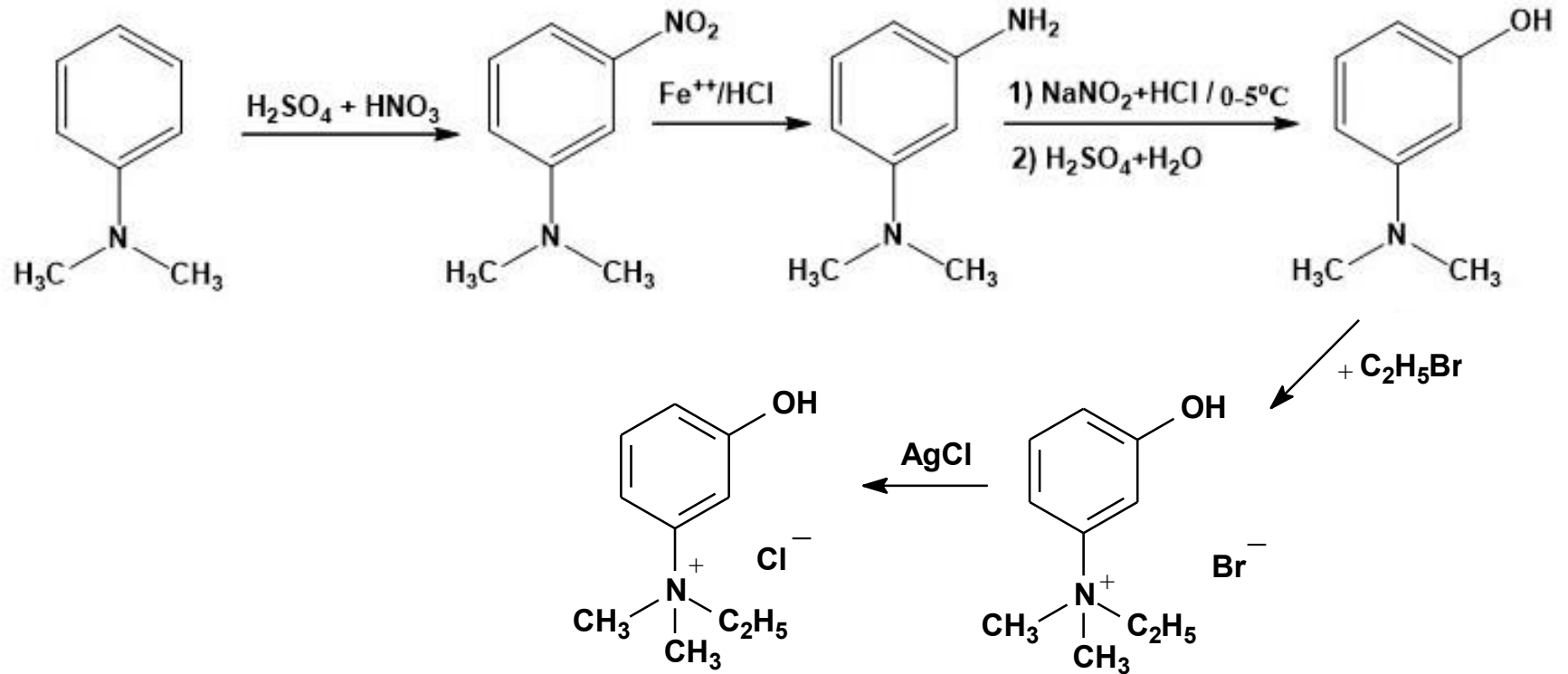
N,N-Dimetil-*N*-etil-*N*-(3-hidroksifenil)amonyum klorür

Edrofonyum gibi **kuaterner amonyum alkoller** asetilkolinesterazı ACh ile yarışmalı olarak antagonize ederler.

Hızlı ve kısa etki sürelidir. (etkisi 5-10 dakika gibi kısadır). Özellikle myastenia gravis'in teşhisinde kullanılır. Merkezi sinir sistemin geçemez. Myastenia gravis krizi ile kolinerjik krizi birbirinden ayırmak için veya myasthenia gravis ilaçlarının doz ayarlaması için kullanılır.

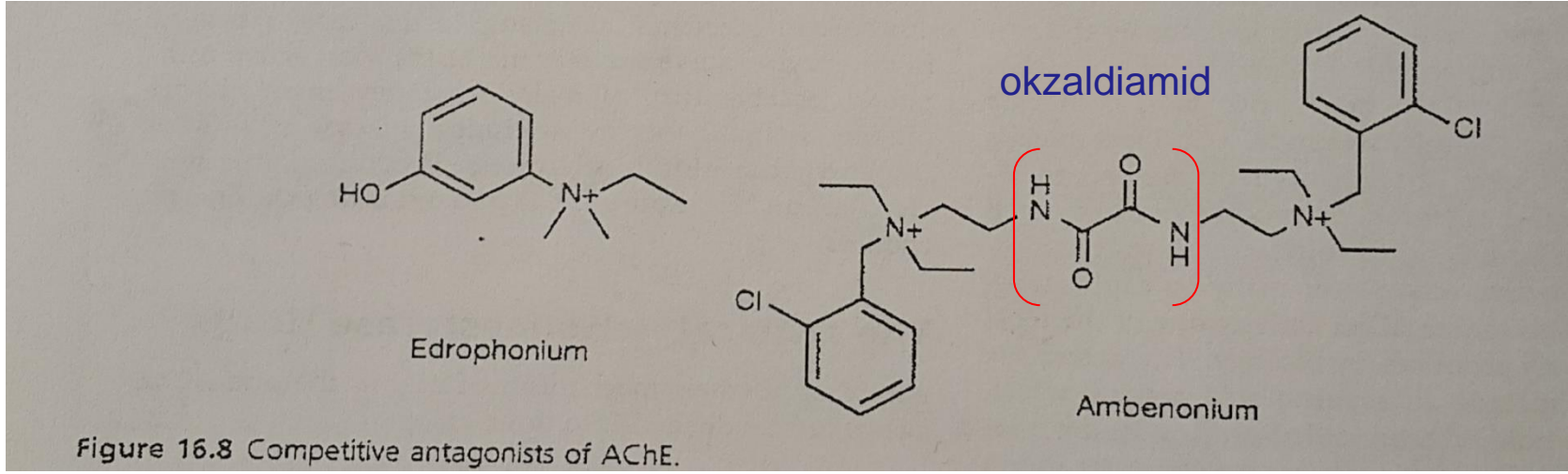
* Vücudun kendi kolinerjik reseptörlerine karşı antikor ürettiği otoimmün bir hastalık. Ciddi kas zayıflığı ve yorgunluğu oluşur.

Edrofonyum Sentezi:



B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

B1. Kompetitif antagonistler



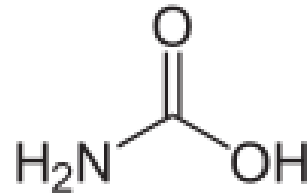
Ambenonyum Mytelase^R

Ambenonyum bileşiği, Edrofonyum'a yapısal olarak benzeyen iki molekülün okzaldiamid köprüsü ile birleştirilerek elde edilmiştir. Ambenonyum bileşiğinin geliştirilmesinde, AChE'daki iki aktif bölgenin yarışmalı olarak blokajı düşünülmüştür. Miyastenia gravis hastalarında kas gücünü artırmak için kullanılır. Klorür tuzu olarak kullanılır.

B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

B2. Kısa Etkili Antikolinesteraz İlaçlar (Karbamat) (Reversibl İnhibitörler)

- Bu gruptaki bileşiklerin önemli bir bölümü, **karbamik asidin** sübstitüe fenil veya piridin grubu içeren bazlarla yaptığı esterler (**karbamat türevleridir**).
- Asetilkolin ile enzime bağlanmak üzere yarışır. Bu bağlanma **geri dönüşümlüdür**. Tercih edilen inhibisyon şekli bu olduğundan tıpta kullanılan ilaçlar bu gruptadır.



Karbamik asid

B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

B2. Kısa Etkili Antikolinesteraz İlaçlar (Karbamat) (Reversibl İnhibitörler)

Bu gruptaki bileşikler AChE daki **serin kalıntısı** ile kovalent bağ yaparlar, böylece su tarafından yapılacak nükleofilik atağa karşı bileşiğe direnç kazandırırılar. Dolayısıyla enzimin yeniden kullanımı azalır.

İyi bir antikolinesteraz bileşiğinde olması gerekenler:

- Ayrılan grup olmalı. Bu grup ACh'deki asetil grubunun ayrılma yeteneğine eşit olmalı,
- Ayrılan grup serine bağlanarak bir kalıntı grup üretebilmeli ve bu asetata göre hidrolize daha az duyarlı olmalı,
- Enzimin aktif yöresindeki istenen bölgeye molekülün yerleşmesi için pozitif yüklü bir bölüm içermeli.

B. Antiasetilkinesteraz İlaçlar

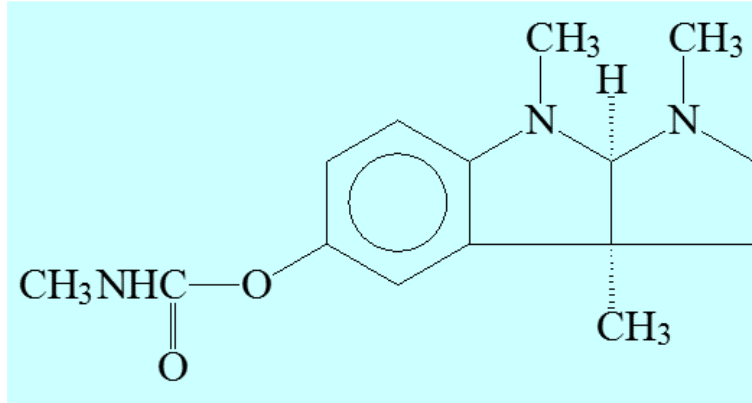
B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Fizostigmin ESERİN

(AChE = Asetilkolin esteraz)

Fizostigmin, 1864 yılında keşfedildi. 1925 de doğrulandı.

Physostigma venenosum bitkisinden ekstre edilmiştir. İlk bulunan anti AChE bileşğidir.

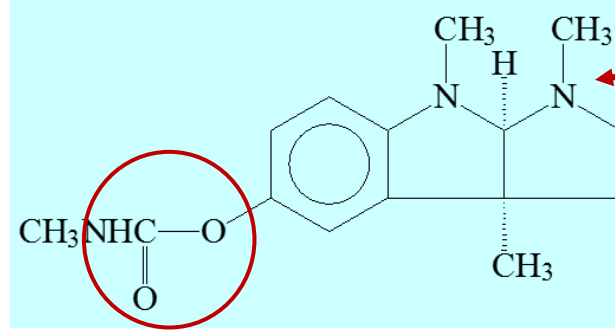


B. Antiasetilkinesteraz İlaçlar

B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Fizostigmin

Serin ile kovalent bağ yapabilen Karbamat bölümü



Fizyolojik pH da pozitif yüklü olabilen azot, böylece enzimin aktif yöresi ile bağlanmaya yardımcı

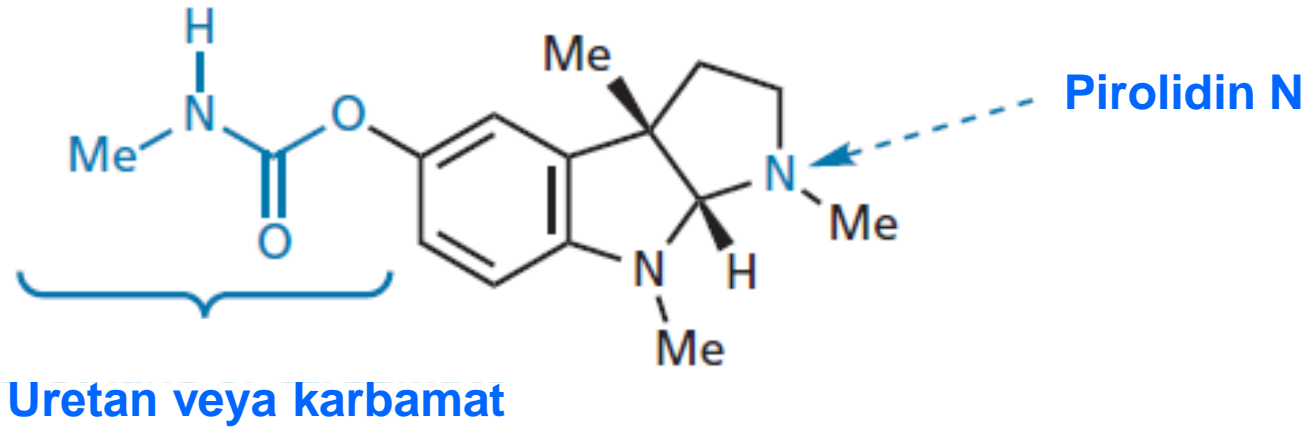
Fizostigmin tersiyer amin grb. taşır, ancak etkili şeklinin sulu ortamda iyonizasyon sonucu oluşan kuaterner amin olduğu düşünülmektedir. **Zira, ortam pH' sı yükseldikçe etki düşmektedir.**

Barsakların ve mesanenin motilitesini arttırır. Antikolinerjik etkileri olan atropin, fenotiyazinler ve trisiklik antidepresan ilaçların aşırı dozlarının tedavisinde de kullanılmaktadır.

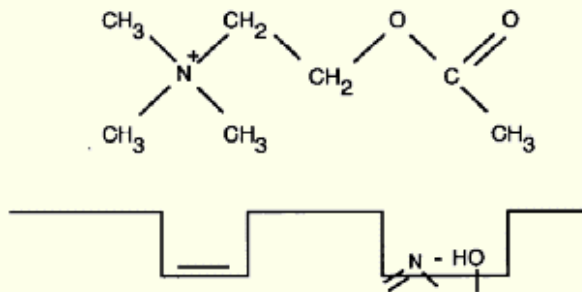
Kan beyin bariyerini geçerek MSS'ni uyarabilir. Ciddi yan etkileri vardır bu nedenle kullanımı sınırlıdır. Ancak Fizostigmin, AChE türevlerinin geliştirilmesinde lider bileşik yani **prototip molekül** olmuştur.

B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

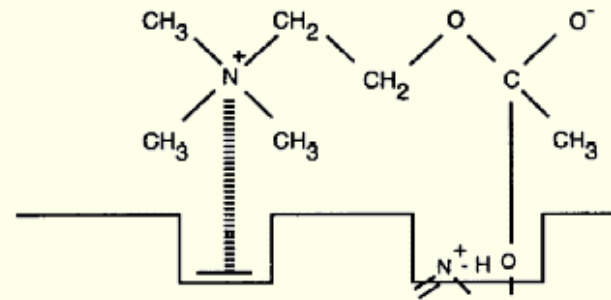
B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)



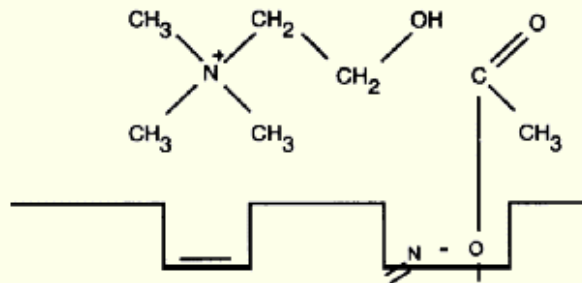
Fizostigmin



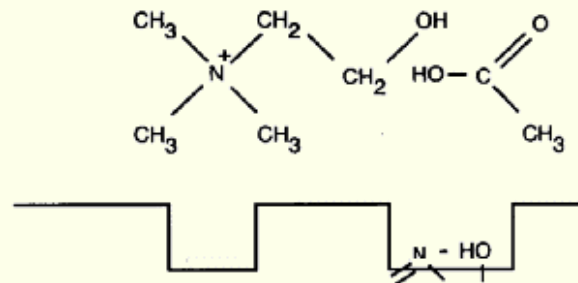
1. Acetylcholine molecule and active site of enzyme shown together but not having undergone any interaction.



2. Acetylcholine combined with enzyme to form a substrate-enzyme intermediate (short lived).



3. The ester link in the acetylcholine has been broken and free choline has been formed.



4. The acyl group has become detached from the enzyme leaving: choline, acetic acid, and the enzyme returned to its original state.

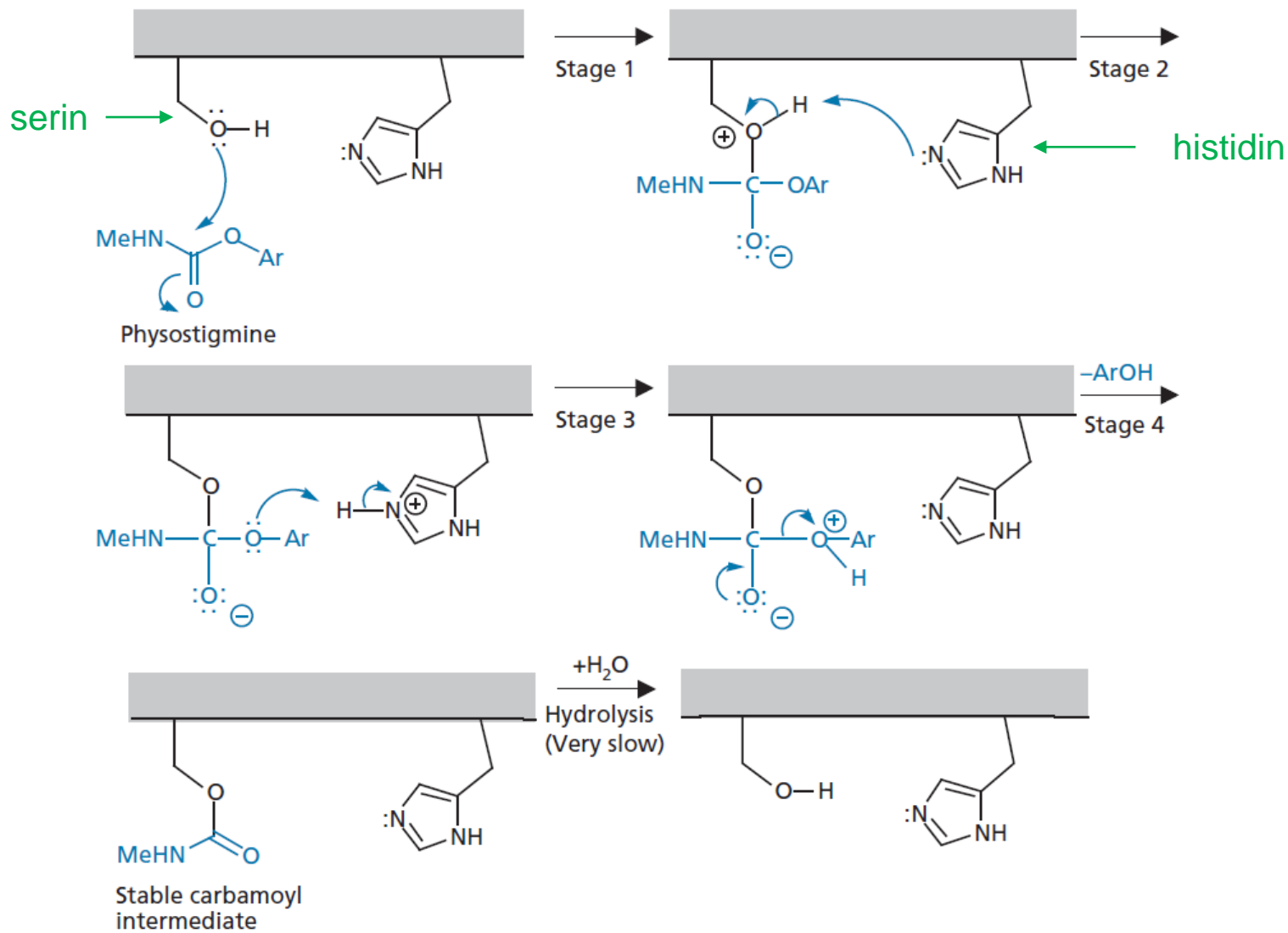


FIGURE 22.45 Mechanism of inhibition by physostigmine (Ar represents the tricyclic system of physostigmine).

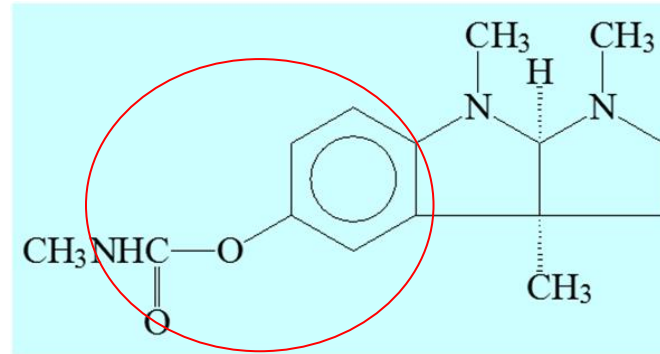
B. Antiasetilkolinesteraz İlaçlar

B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Fizostigmin'den hareketle antikolinesteraz etkili bileşiklerin geliştirilmesi;

AChE bileşiklerinin geliştirilmesinde Fizostigmin molekülünde üç önemli yapısal element öncü olmuştur. Bunlar;

1. Kolayca hidroliz olmasından dolayı **fenol karbamat gerekli**. Böylece karbamat grubu serine kolayca transfer olur. Ayrıca, **benzen tarafından oluşturulan hidrofobik etkileşimler de oldukça önemlidir**.



B. Antiasetikolinesteraz İlaçlar

B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

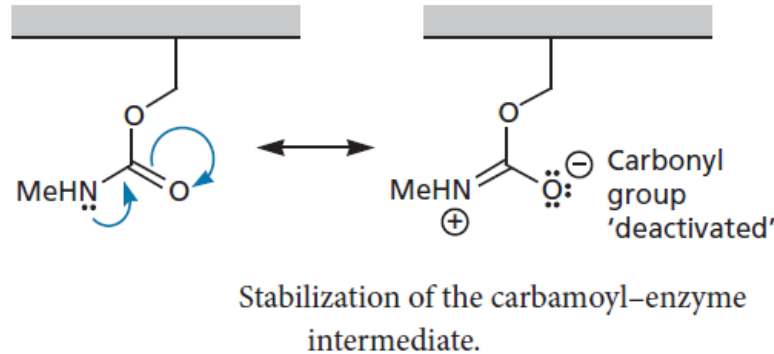
Fizostigmin'den hareketle antikolinesteraz etkili bileşiklerin geliştirilmesi;

2. **Karbamat grubu**; karbakol azotundaki iyon çifti pozitif yüklü karbonil karbonun stabilizasyonunu sağlayarak zayıf nükleofillere (su) karşı ilginin azalmasını sağlar.

Böylece karbamat taşıyan bileşikler, AChE'in aksiyonu ile hidrolize maruz kalır.

Fakat karbamoil yapısı, serin amino asitinin bulunduğu aktif yörenin yenilenmesi için gerekli hidrolize karşı asetatdan daha dayanıklıdır.

Dolayısıyla yenilenme (rejenerasyon) 30-60 dakikayı alır. Asetillenmiş enzimde ise bu süre 150 mikrosaniyedir. Yani serin asetatının hidrolizinden 40 milyon kere daha yavaştır.

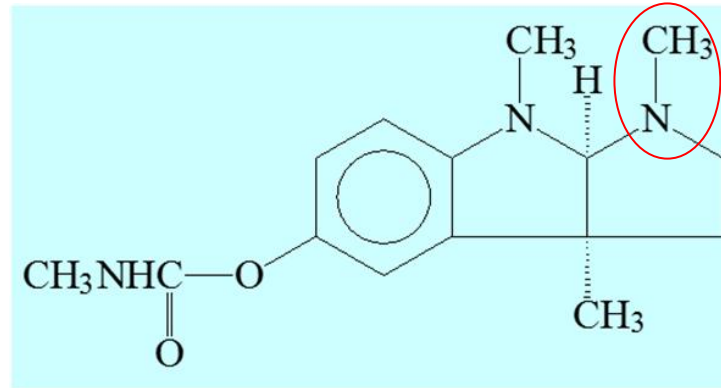


B. Antiasetilkinesteraz İlaçlar

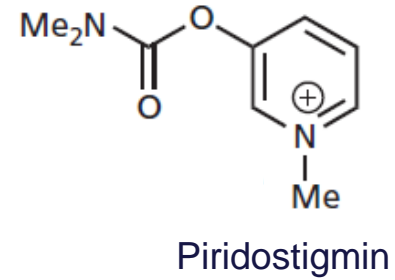
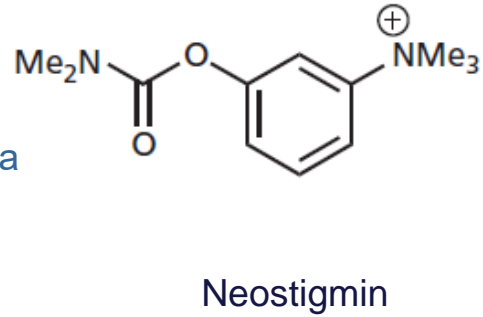
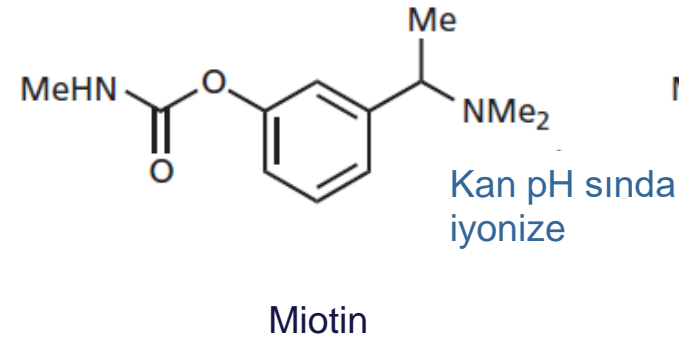
B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Fizostigmin'den hareketle antikolinesteraz etkili bileşiklerin geliştirilmesi;

3. Fizostigmin'deki metilpirolidin kuaterner amonyum değildir ancak fizyolojik pH'da protonlanır. Bu nedenle **3.kural** aktif bölgeye bağlanmak için **pozitif yüklü grup** gereklidir.

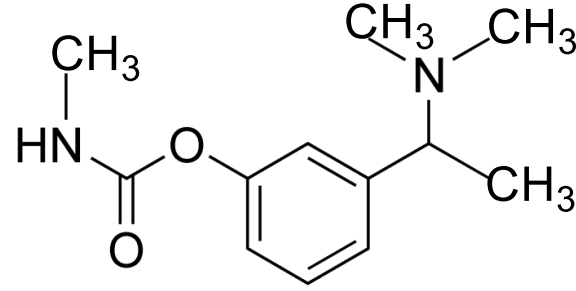
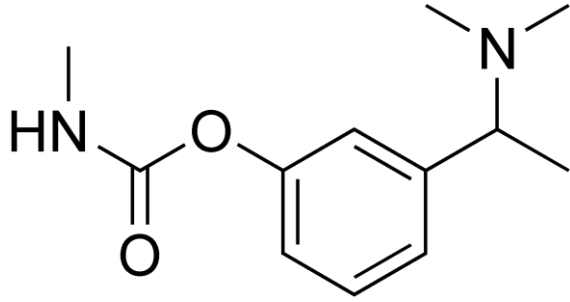


Fizostigmin analogları



B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Miotin

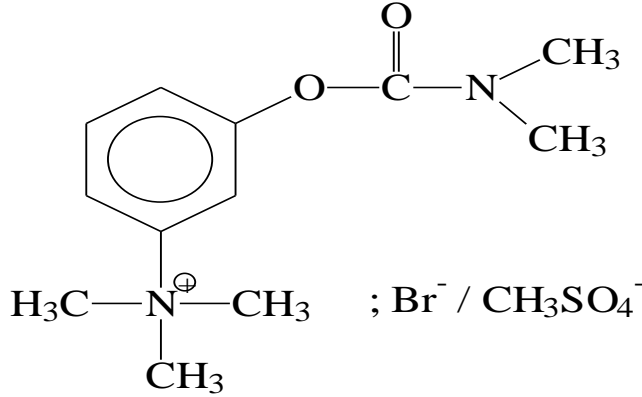


[3-[1-(Dimetilamino)etil]fenil] N-metilkarbamat

Fizostigminden sonra geliştirilen **ilk sentetik AChE inhibitörüdür**. Kimyasal hidrolize yatkın ve pozitif yük sağlayacak kuaterner amonyum grubu olmaması nedeniyle Kan Beyin Bariyerini aşar. Buda istenmeyen yan etkilere neden olur.

B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Neostigmin PROSTİGMİNE, PLANTİGMİN, NEOSTİGMİNE®



3-[[[(Dimetilamino)karbonil]oksi]-N,N,N-trimetilbenzenamonyum bromür

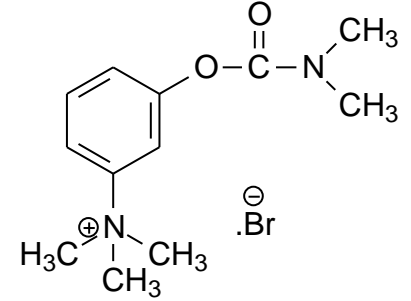
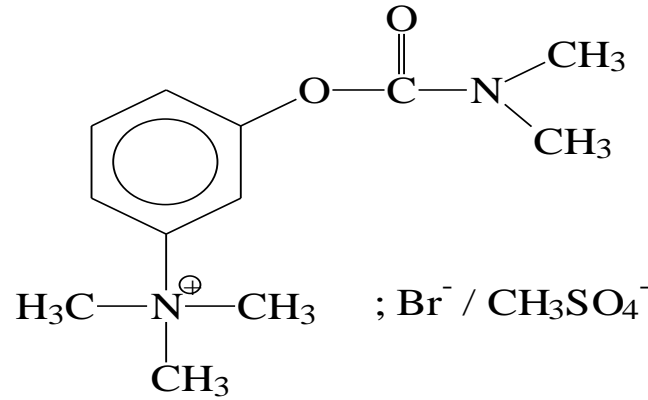
Miotin'in modifikasyonu ile elde edilmiştir.

Metilkarbamat yerine dimetilkarbamat grubu konarak **kimyasal hidrolize daha dayanıklı bileşik** elde edilmiştir. *(İki adet metil grubunun oluşturduğu indüktif etki bileşiği kimyasal hidrolize karşı daha dayanıklı yapar.)*

Kuaterner azot, bileşiğin KBB yi geçmesini önler ve enzimin aktif bölgesine bağlanmasını kolaylaştırır. Br ve metilsülfat tuzu şeklinde kullanılan bileşiğin, santral etkileri görülmez. Fizostigmine göre daha etkindir.

B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Neostigmin

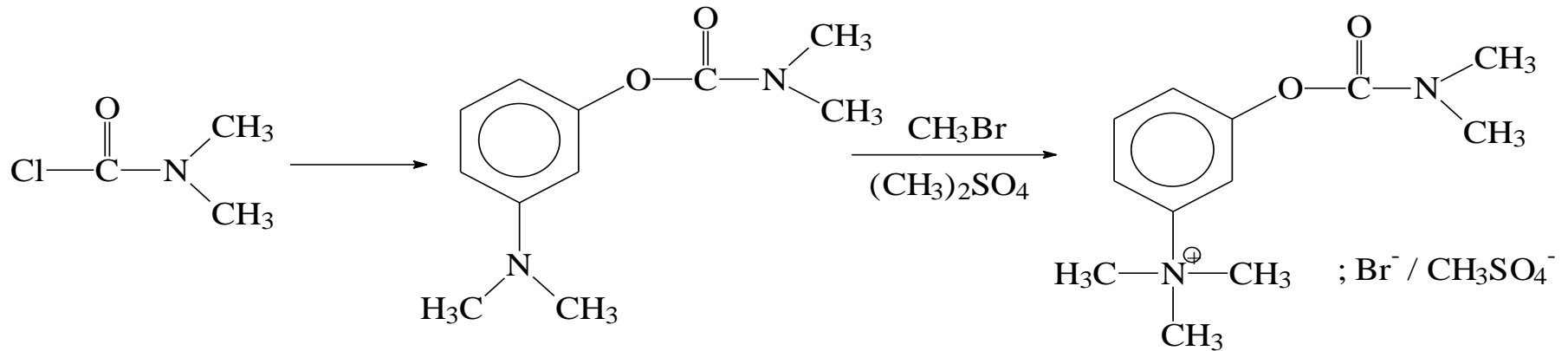
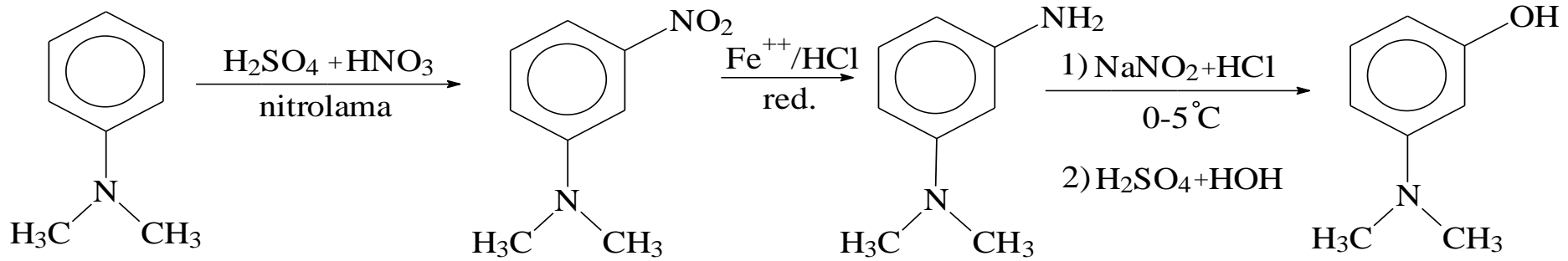


Glakomda, adale, barsak ve mesane atonilerinde, Myestania Graviste* ve ayrıca kürar antagonisti olarak kullanılır.

Farmakokinetik: GIK dan çok az absorbe olur. Parenteral uygulamayı takiben metil sülfat olarak hızla elimine edilir ve idrarla değişmemiş olarak ve metabolitler halinde atılır. Ester halkasının hidrolizi ile kısmen metabolize olur.

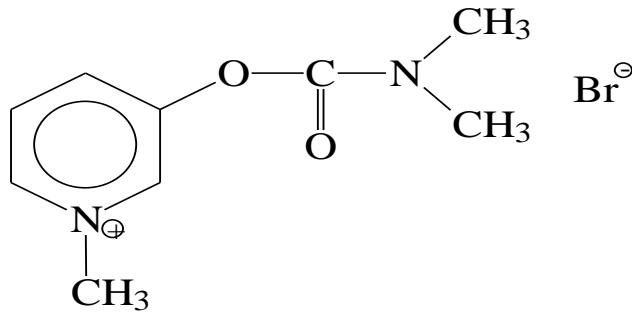
* Vücudun kendi kolinerjik reseptörlerine karşı antikor ürettiği otoimmün bir hastalık. Ciddi kas zayıflığı ve yorgunluğu oluşur.

Neostigmin'in Sentezi



B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Piridostigmin MESTINON®



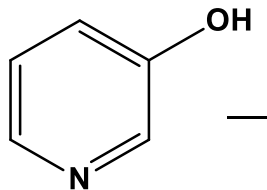
Neostigmin ve Miotin'e benzer bir bileşik. Ayrılan grup olarak benzen halkası yerine metilpiridin kullanılmıştır. Pozitif yük aromatik halka tarafından sağlanmıştır.

3-(Dimetilaminokarboniloksi)-metil-piridinyum bromür

Myastenia gravis, barsak atonileri, ameliyat sonrası kabızlık, periferik spazmlar, sinus taşikardileri, hemipleji, fasyal paralizi (yüz felci) ve poliomyelitte kullanır.

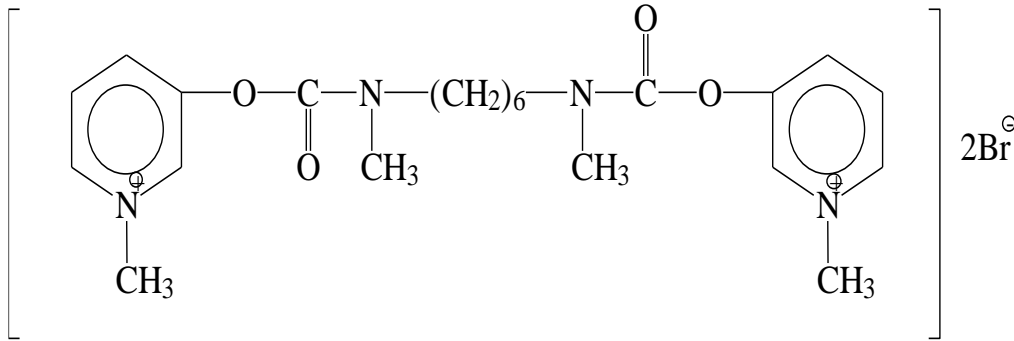
Yan etkileri ise ; Solunum güçlüğü, bronko spazm, dispne, bradikardi, gözde myosis, cizgili kaslarda kasılma ve kramp, idrar sıklığı, aşırı terleme, göz yaşı, salya, bulantı, kusma ve diyare.

Sentezi:????



B2. Kısa Etkili Karbamat Antikolinesteraz İlaçlar (Reversibl İnhibitörler)

Distigmin Br UBRETID tb



1,6-Bis-[N-metil-N-(1-metil-3-piridiloksi karbamoil)]hekzan dibromür

Ameliyat sonrası atonilerde kullanılır.

B. Antiasetilkinesteraz İlaçlar

B2. Uzun Etkili Antikolinesteraz İlaçlar (Organofosforlar) (İrreversibl İnhibitörler)

Organofosforlar (Irreversibl Inhibitörler)

Uzun etkili AntiAChE ilaçların önemli bir bölümü **Organofosfatlar**'dır.

Enzim'in aktif merkezi ile esteratik bölgede kovalan bağla bağlanırlar ve bu bağlanmanın hidroliz olması mümkün değildir. Böylece, aşırı ACh yığılmasına neden olurlar.

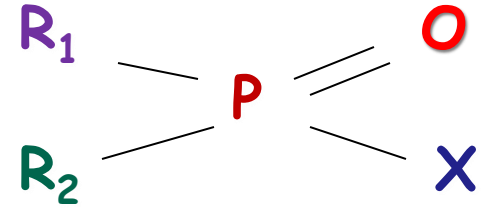
Dengenin yeniden kurulabilmesi, yeniden enzimin sentezlenmesine bağlıdır ki, buda haftalar hatta aylar alır.

Bu ilaçların çoğu toksik etkilere sahiptirler ve kimyasal silah olarak geliştirilmişlerdir.

PARATİYON, **PARAOKSON** ve **MALATİYON** insektisit olarak kullanılırlar.

Antidotları; **Atropin**dir. Ancak Atropin, biriken Asetilkolin'in sadece Muskarinik etkilerini ortadan kaldırır.

Ancak, enzim reaktivatörleri (**PRALİDOKSİM (PAM)** ve **OBİDOKSİM**) ile enzim reaktive edilebilmektedir.

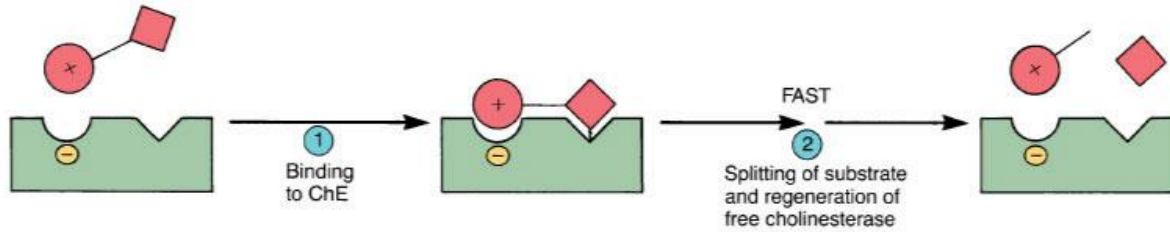


R₁ = Alkoxi

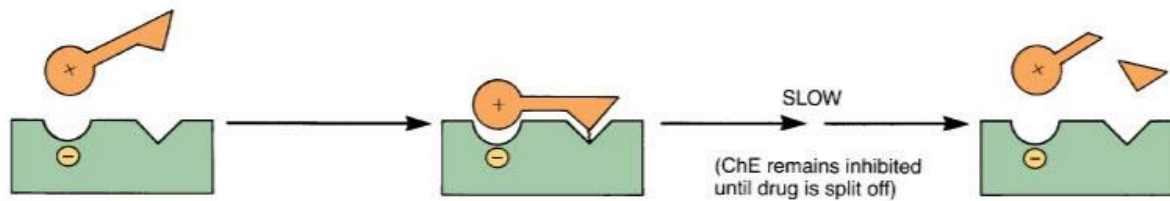
R₂ = Alkoxi, alkil, tersiyeramin

X = Halojen (F), nitril, *p*-nitro-fenoksi, organik asit

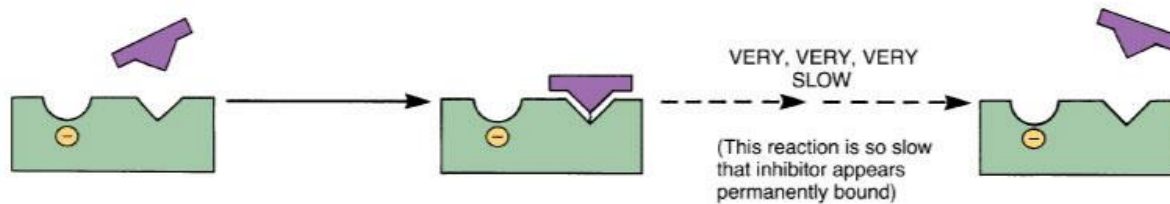
A REACTION BETWEEN ACh and ChE



B REVERSIBLE INHIBITION OF ChE (BY NEOSTIGMINE)



C "IRREVERSIBLE" INHIBITION OF ChE (BY ECHOTHIOPHATE)



KEY

Acetylcholine (ACh)
(normal substrate of ChE)

Neostigmine
(reversible inhibitor)

Echothiophate
("irreversible" inhibitor)

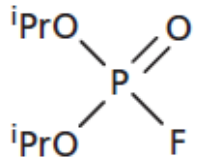
Active center of the cholinesterase (ChE) molecule

Negative charge attracts positive charge on substrate

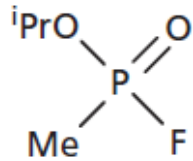
Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Inhibition of cholinesterase by reversible and "irreversible" inhibitors.

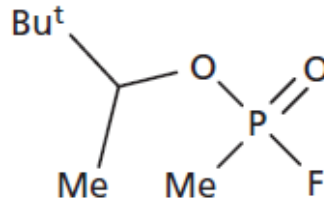
Organofosforlu bileşikler



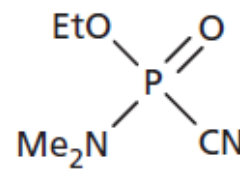
Diflos
(Diizopropil-
florofosfonat)



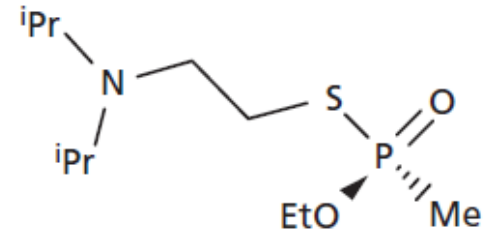
Sarin



Soman



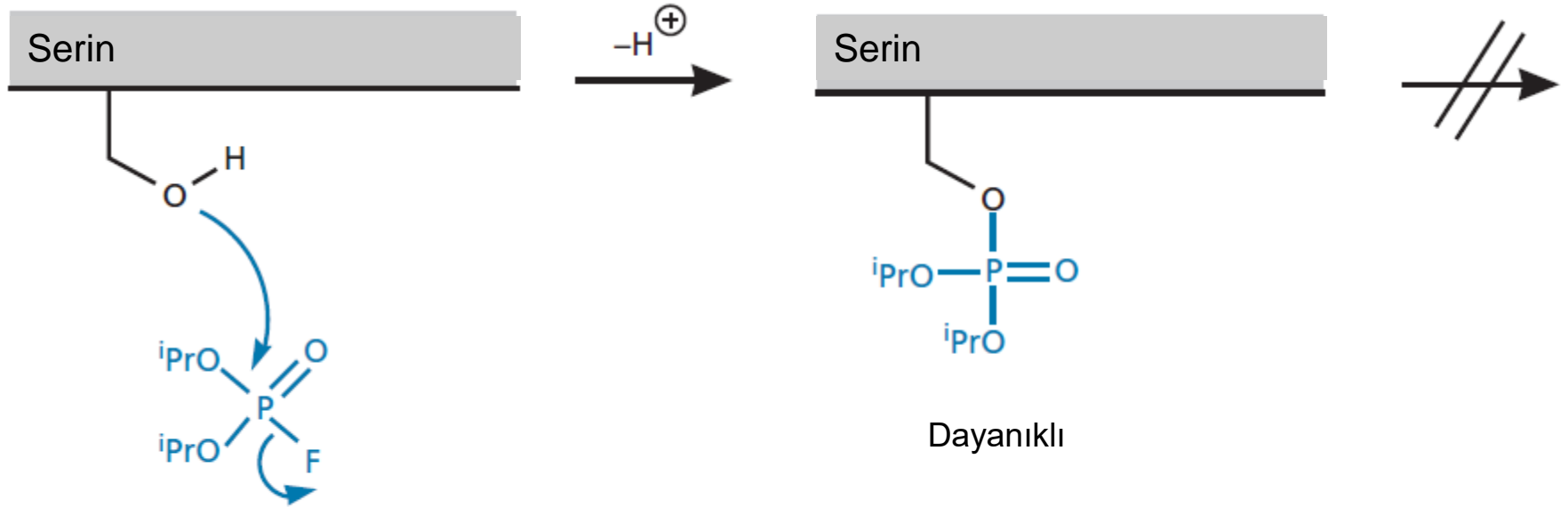
Tabun



VX

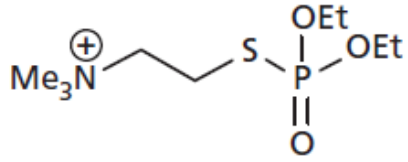
Sinir gazlarına (ajanlar) örnekler

Sinir gazları



AChE'in aktif bölgesinde Diflos'un mekanizması

Organofosfat İlaçlar

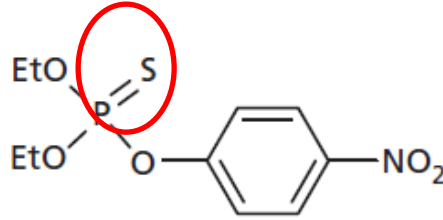
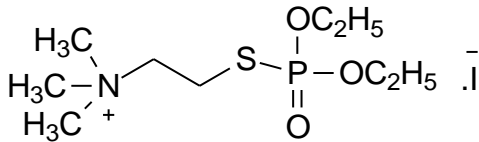


Ekotiyofat

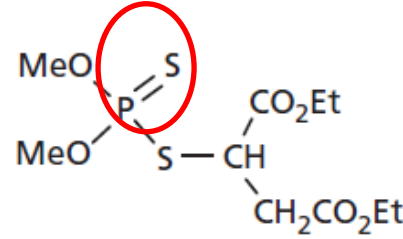
Phospholine Iodide ®



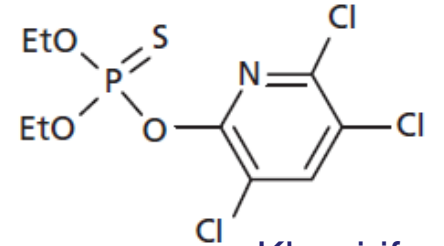
Kronik glaukom da kullanılır



Paratyon



Malatyon



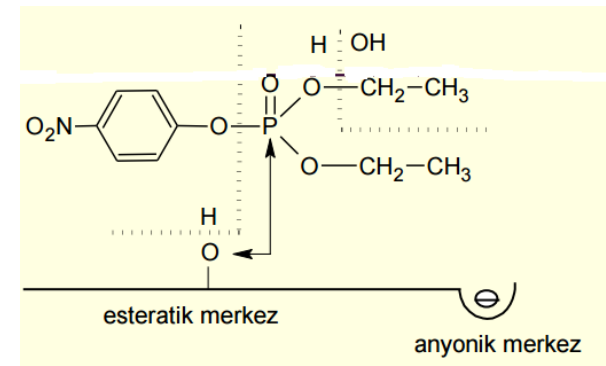
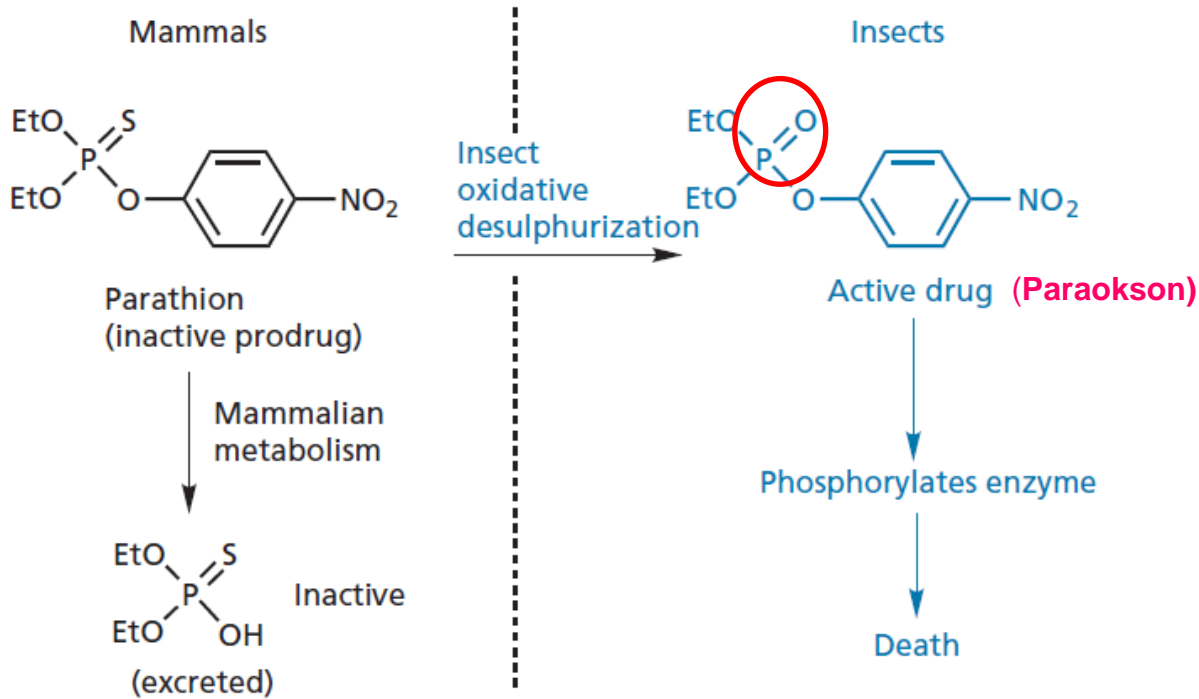
Klorpirifos

İlaç ve insektisit olarak kullanılan Organofosfatlar

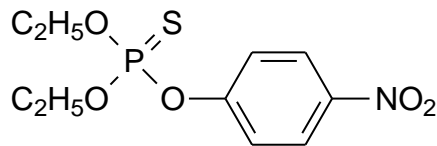
Paratyon, Malatyon insektisit etkili. Tarımsal böcek savaş ilaçları



Bitki koruma amacıyla kullanılan Klorpirifos, 08 Nisan 2016 da gıda tarım ve hayvancılık bakanlığı tarafından insan sağlığına zarar vermesi nedeniyle ruhsatı iptal edilmiştir.

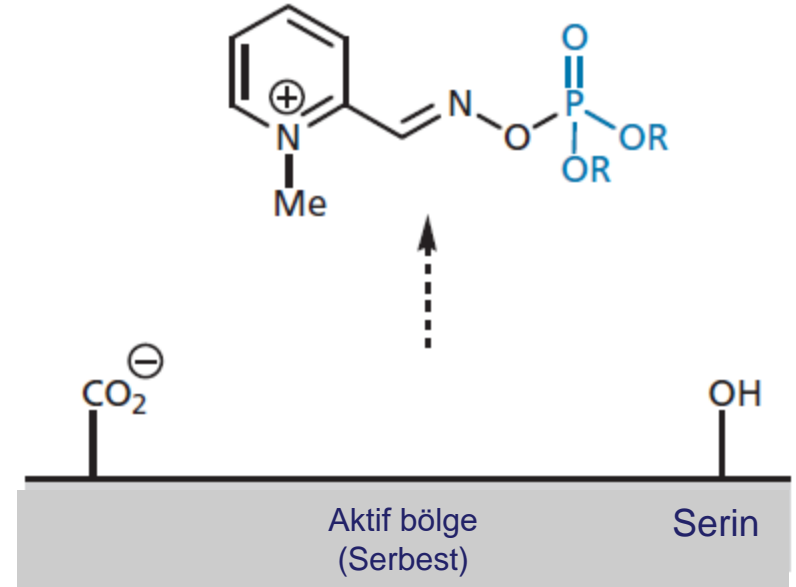
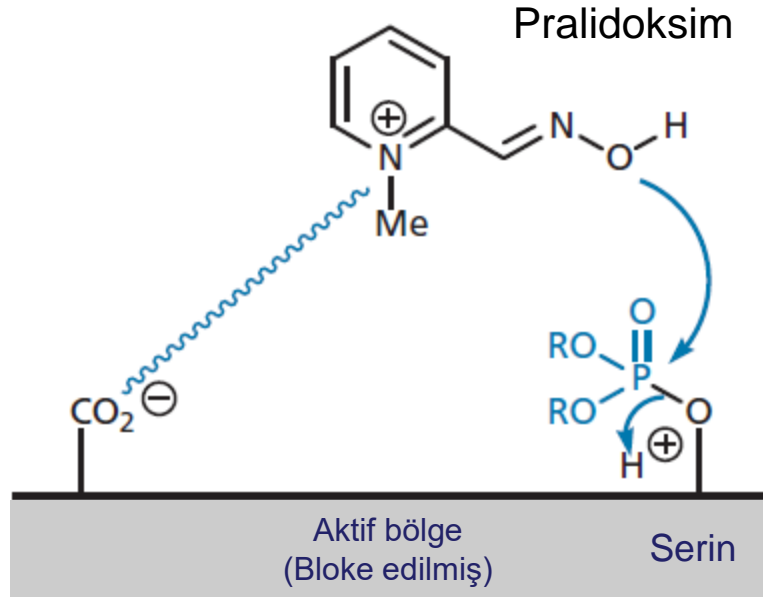


Metabolism of insecticides in mammals and insects.

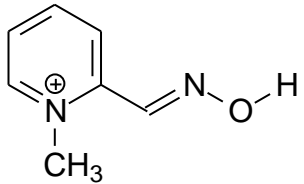


Paraokson Enzime bağlı organofosfatın ester gruplarından biri zamanla enzimatik reaksiyona uğrar, bir alkol ünitesi kopar ve asidik P-OH grubu oluşur. Fosfatlanmış enzimdeki bu değişikliğe “yaşlanma veya eskime” denir. Yaşlanmış olan organofosfat grubuna oksim molekülünün nükleofilik bağlanması mümkün değildir, dolayısıyla da enzim rejenerasyonu gerçekleşemez.

Pralidoksim (PAM): bir organofosfat antidotu olup enzimi inaktive eden inhibitörü uzaklaştırır. (Kolinesteraz reaktivatörüdür. Organofosforlu antikolinesterazlarla oluşan zehirlenmelerin tedavisinde atropinle beraber kullanılır.)

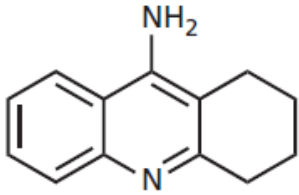


Fosfatın hidrolizi

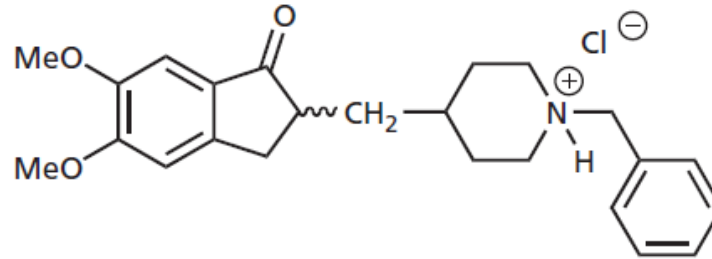


Merkezi Etkili Kolinerjik İlaçlar

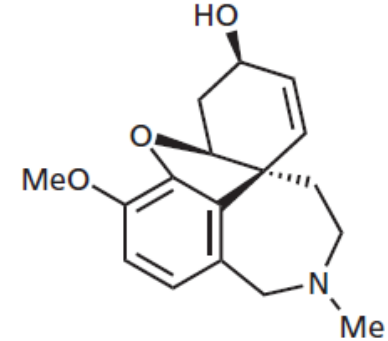
Alzheimer hastalığında, MSS'deki kolinerjik nöronlar azalmıştır. Bu nedenle bilişsel fonksiyonların kaybını düzeltmek için reversibl antikolinesteraz bileşikler (Asetilkolinesteraz inhibitörü) geliştirilmiştir. **Muskarinik reseptörler** üzerinden etkisini gösterirler. Takrin ilk bulunan ilaç ama hepatotoksik etkisinden dolayı kullanılmaz.



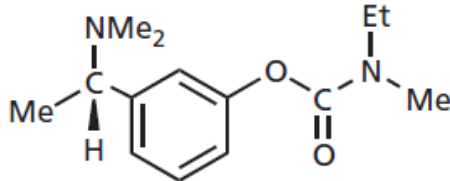
Tacrine (Cognex, Parke-Davis)



Donepezil (Aricept, Eisai)



Galantamine (Reminyl, Shire)



Rivastigmine (Exelon, Novartis)

KONU İLE İLGİLİ ÖNEMLİ NOKTALAR

- **Antikolinesterazlar**, asetilkolinesteraz enzimlerini inhibe ederler ve kolinerjik agonistlerle aynı klinik etkilere sahiptirler.
- Asetilkolin esterazların aktif bölgesi kolinerjik reseptörlerin bağlanma bölgelerine benzemelerine rağmen histidin ve serin amino asitlerini de içerirler.
- Serin hidrolitik mekanizma boyunca bir nükleofil olarak hareket ederken, histidin asit-baz katalizörü olarak hareket eder.
- Karbamat inhibitörleri fizostigmin öncü bileşiğinden türetilmişlerdir. Karbamat inhibitörleri karbamoil grubuna bağlı olarak stabil ve yavaş hidroliz olan ara ürünü oluşturmak üzere asetilkolinesteraz ile reaksiyona girerler.

KONU İLE İLGİLİ ÖNEMLİ NOKTALAR

- Organofosforlu ajanlar sinir gazı, ilaç ve insektisit olarak kullanılmaktadır. Bunlar aktif bölgedeki, serini geri dönüşümsüz olarak fosforlarlar.
- Pralidoksim organofosfat zehirlenmeleri için bir antidot olarak tasarlanmıştır. Fosforlanmış enzimin aktif bölgesine bağlanır ve fosfat grubunu serinden ayırır.
- Antikolinesterazlar Alzheimer hastalığının tedavisinde zeka ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar kan-beyin bariyerini geçmek zorundadırlar ve devamlı yüklü halde olamazlar.

Kaynaklar:

- *Pharmaceutical Chemistry Edited by: David G Watson, Churchill Livingston. Elsevier, 2011.*
- *Medicinal Chemistry : A Molecular and Biochemical Approach, Third Edition, Deited by: Thomas Nogrady, Donald F. Weaver, Oxford University Press, 2005.*

Konu ile İlgili Sorular:

- 1.Kısa etkili Antikolinesteraz (Antiasetilkinolinesteraz) ilaçların geliştirilmesindeki yapı-etki ilişkilerini açıklayınız.
- 2.İlk bulunan kısa etkili antikolinesteraz bileşik nedir ve bu bileşik üzerinden geliştirilen türevlerde dikkat edilmesi gereken önemli noktalar nelerdir.
- 3.“3-hidroksi-piridin”den hareketle Piridostigmin bileşiğinin olası sentez reaksiyonunu yazınız.
- 4.Piridostigmin bileşiğinin AChE enzimini nasıl inhibe ettiğini şekil olarak gösteriniz
- 5.AChE enzim inhibitörü (Antikolinesteraz) Fizostigmin ve Neostigmin bileşiklerini kimyasal olarak kıyaslayınız ve tedavide hangi bileşiğin tercih edilmesi gerektiğini yazınız.



Haftaya görüşmek üzere 😊