

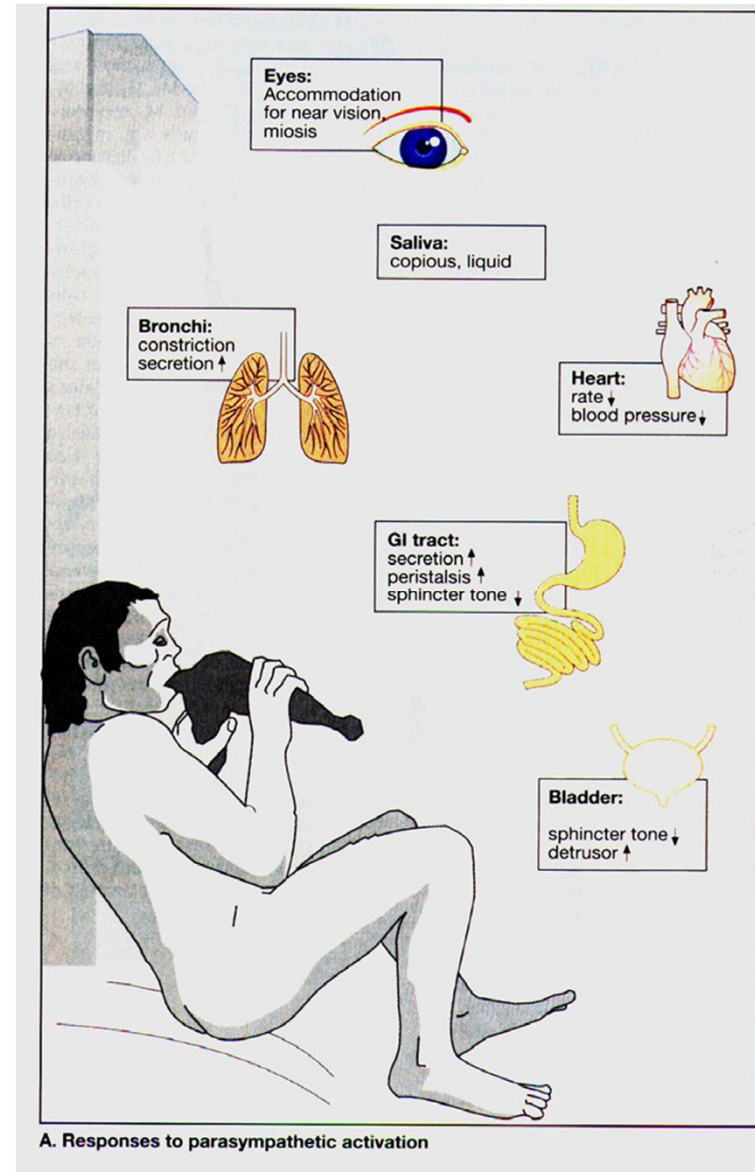
Adrenergični sistem, adrenergični agonisti

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

2. april 2013

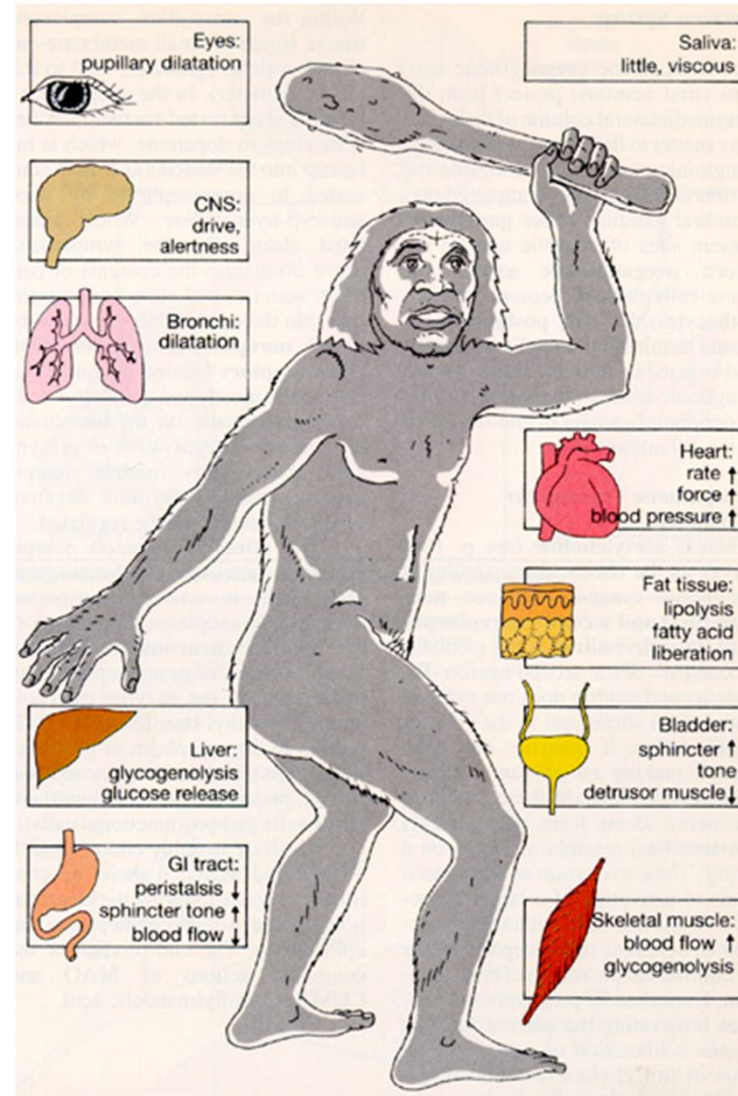
Holinergični sistem

- Evolucijska vloga?

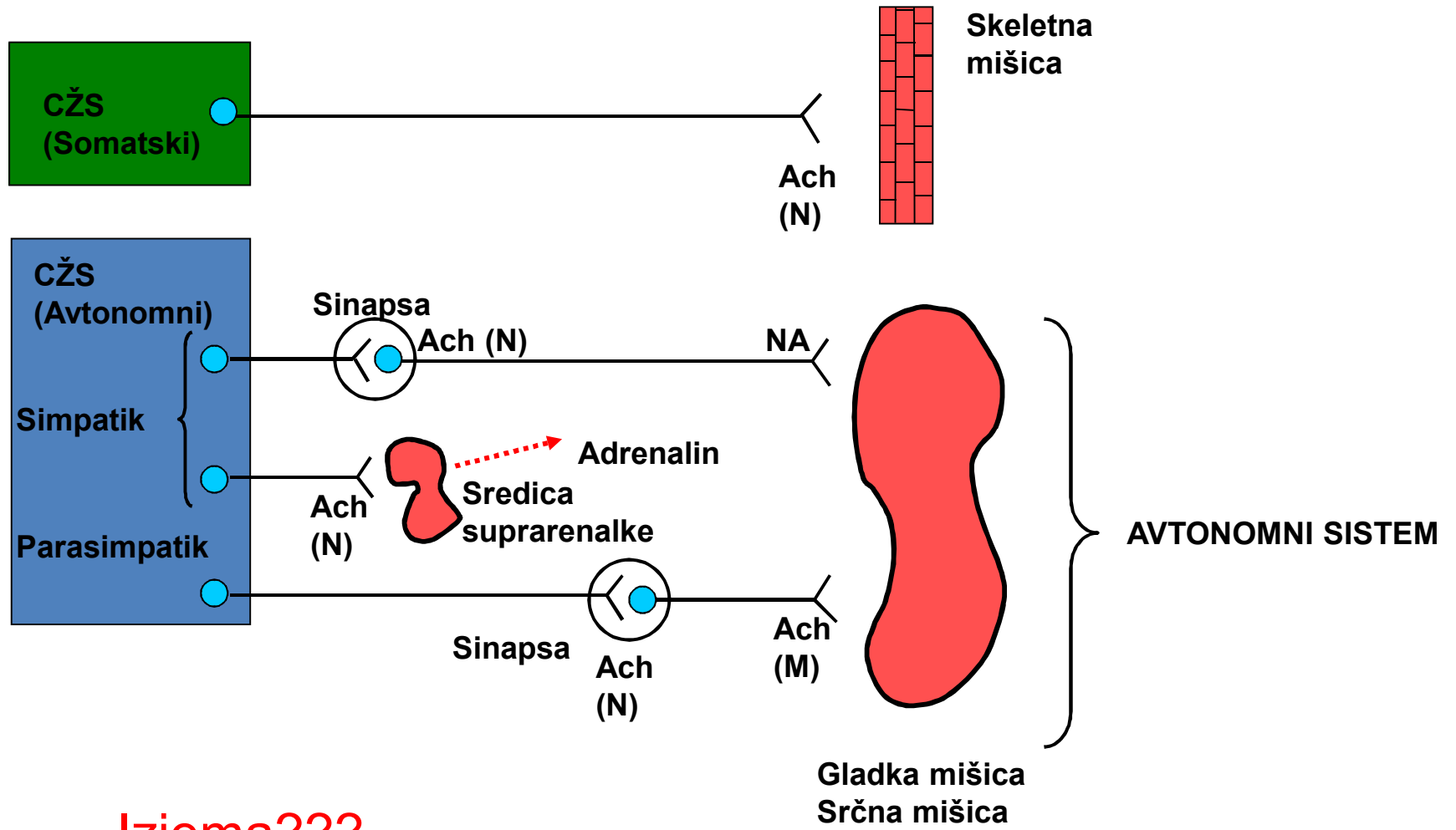


Adrenergični sistem

- Evolucijska vloga?
- ↑ krvni tlak in frekvenca srca
- kri se preusmeri iz visceralnih organov v mišičje
- bronhodilatacija
- razgradnja glikogena v jetrih
- midriaza



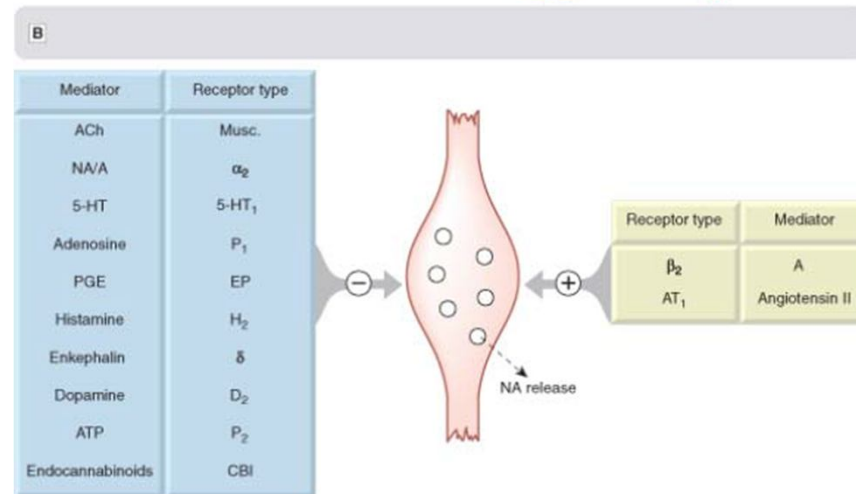
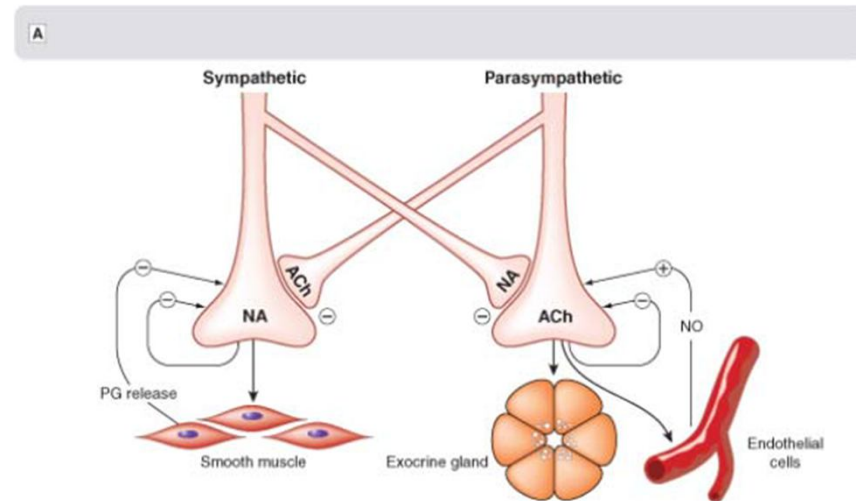
Periferni živčni sistem



Izjema???

Simpatik – parasimpatik – antagonista?

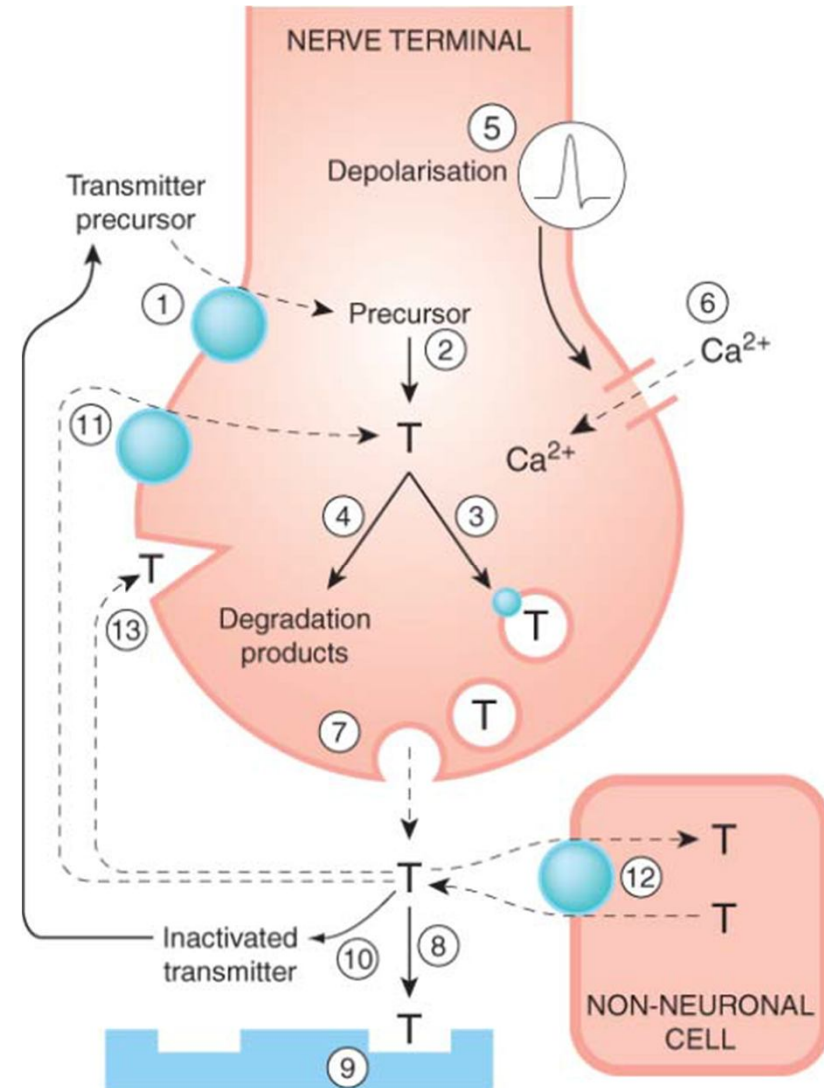
- Regulacija simpatika



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Sinaptični prenos v CŽS

- NA prenašalec v CŽS
- Ekscitatorni prenašalec

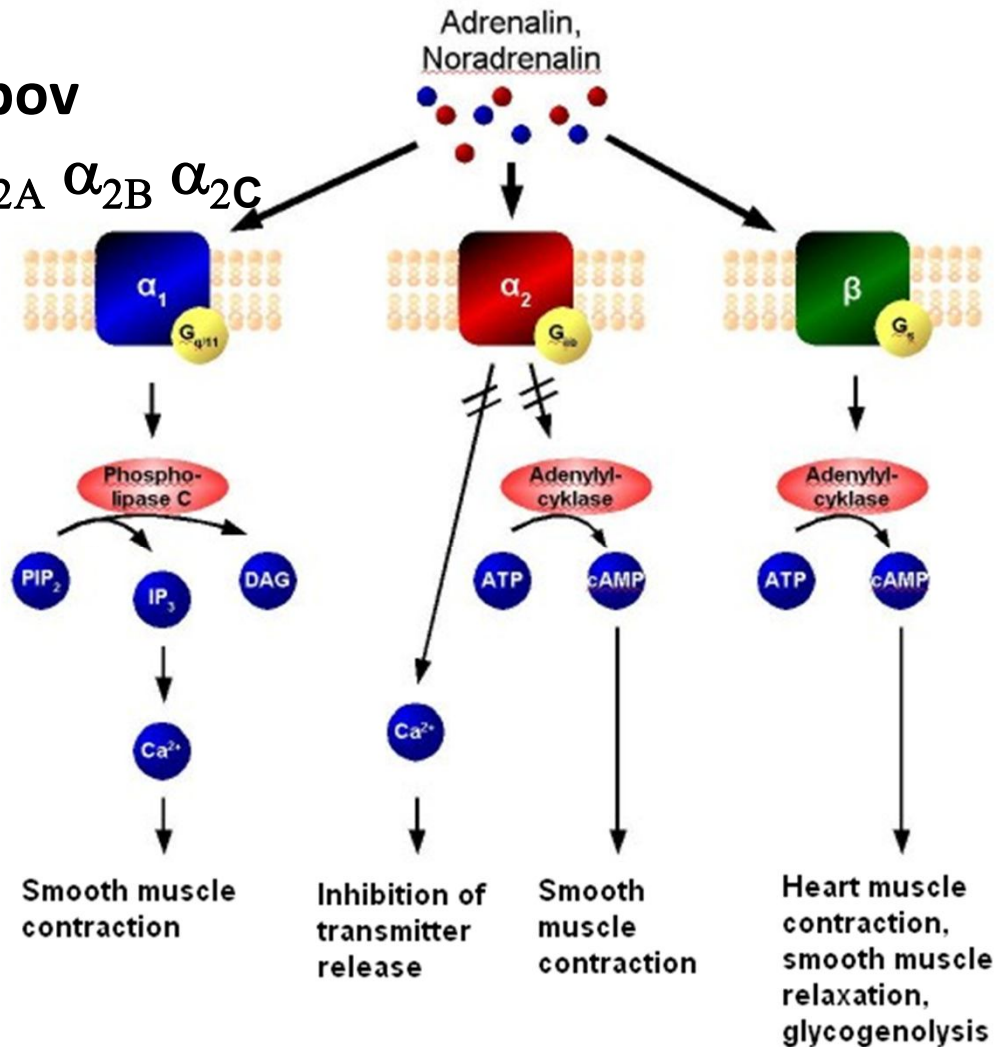


© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Receptorji za NA, A

Primeri podtipov

α_{1A} α_{1B} $\alpha_{1\Delta}$ α_{2A} α_{2B} α_{2C}



Receptorji za NA, A

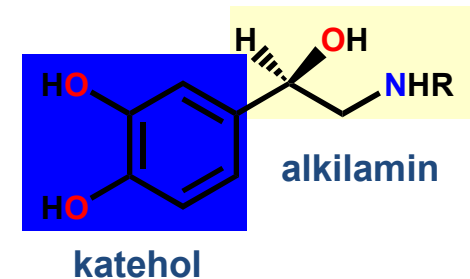
<http://www.blackwellpublishing.com/matthews/neurotrans.html>

Receptorji za NA, A

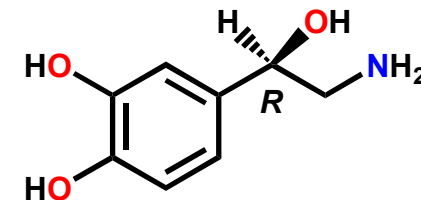
Organ	Večinski R	Nep. Učinek	Končni rezultat
SRCE	β_1	Aktivacija kontrakcije	$\Delta v > 0$ Večja moč srca
Bronhiji	α_1 β_2	Krčenje relaksacija	Manjši pretok zraka Odpiranje dih. poti
Arteriole	α (ne skeletne m.) β_2 (skeletne m.)	Krčenje relaksacija	$\Delta p > 0$ Povečan pretok krvi
Vene	α β_2	Krčenje relaksacija	$\Delta p > 0$ $\Delta p < 0$
JETRA	α_1 / β_2	Glikogenoliza glukoneogeneza	Nastajanje glukoze
GIT	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Relaksacija mišic	Ustavitev prebave in peristaltike
LEDVICA	β_2	povečano izločanje renina	$\Delta p > 0 \beta_2$
ADIPOCITI	β_3	Aktivacija	Lipoliza

Prenašalca v adrenergičnem sistemu

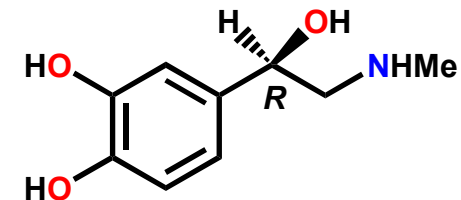
Splošna struktura - kateholamini



Noradrenalin - nevrottransmitter



Adrenalin - hormon



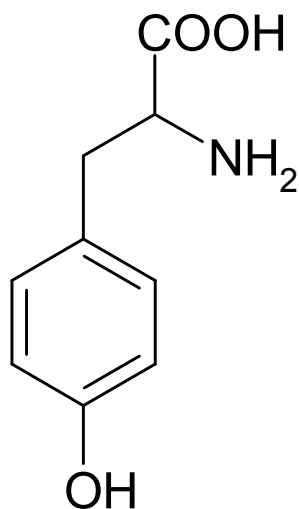
Prenašalca v adrenergičnem sistemu

Noradrenalin

- *R*- konfiguracija
- $pK_a = 8,55$, pri pH 7.4, NA in A v kationski obliki (>95%)
- kationska oblika (>95%) zwitterion (3%)

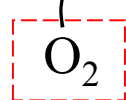
Biosinteza (nor)adrenalina

Tirozin



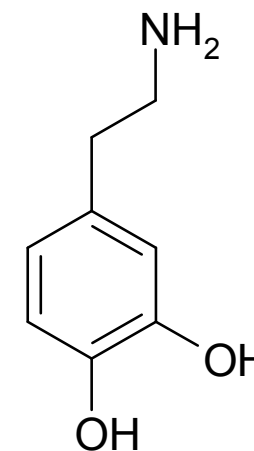
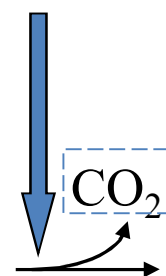
Bioplerin-H₄

Bioplerin-H₂



**Dihidroksifenilalanin
(L-DOPA)**

*L-aromatske aminokisljine
dekarboksilaza*



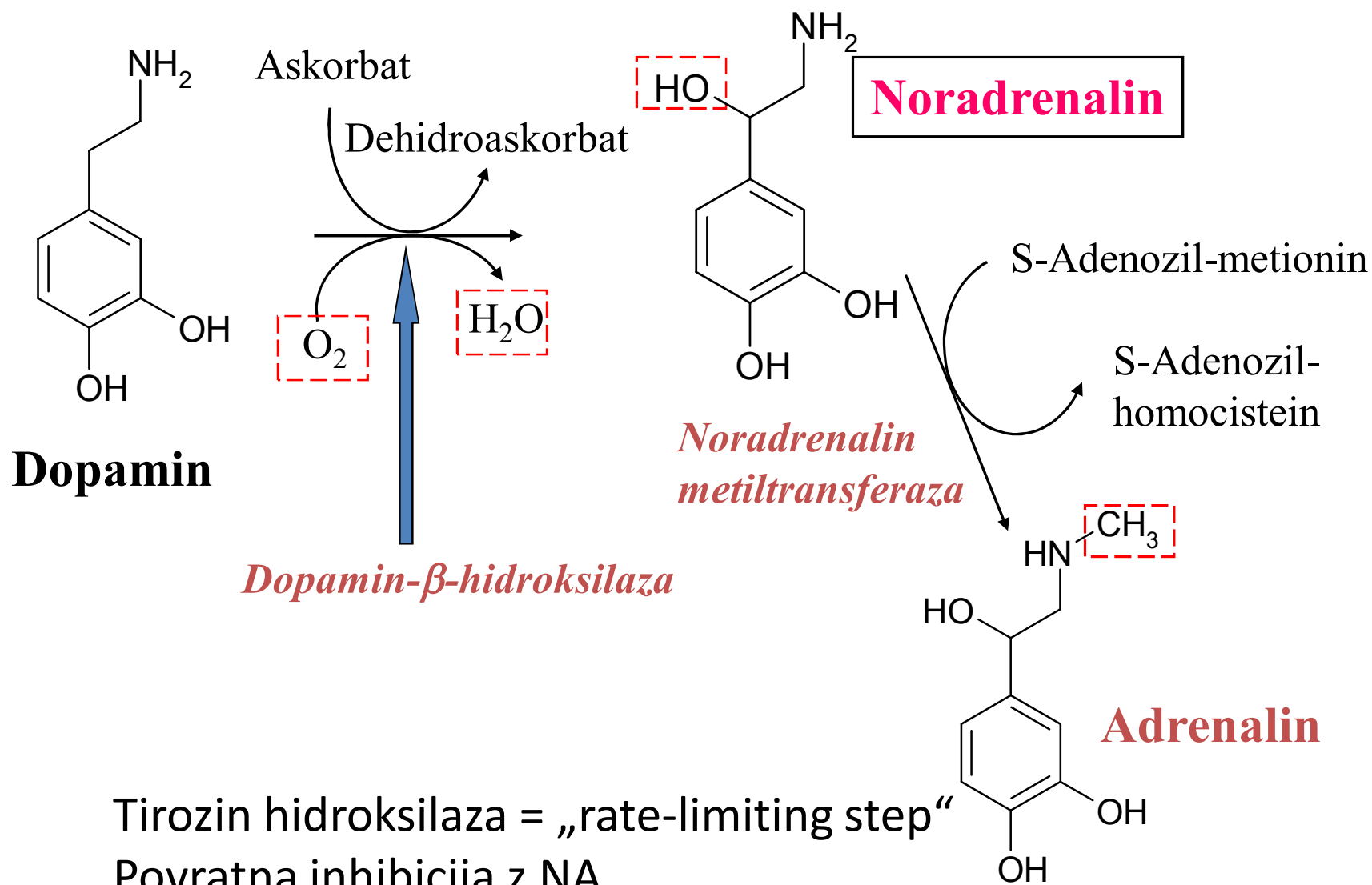
Dopamin

Tirozin hidroksilaza

Tirozin hidroksilaza = „rate-limiting step“

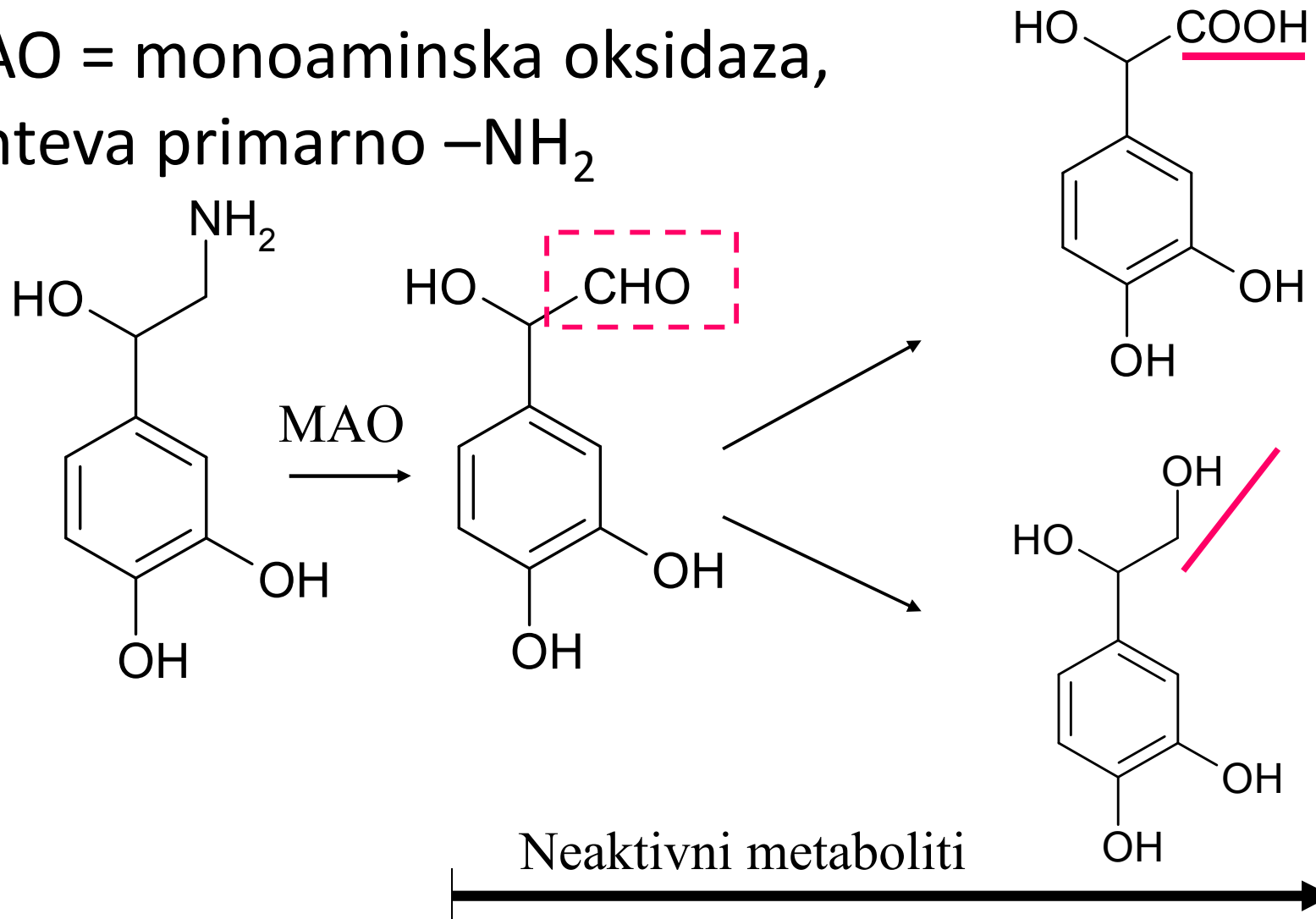
Povratna inhibicija z NA

Biosinteza (nor)adrenalina

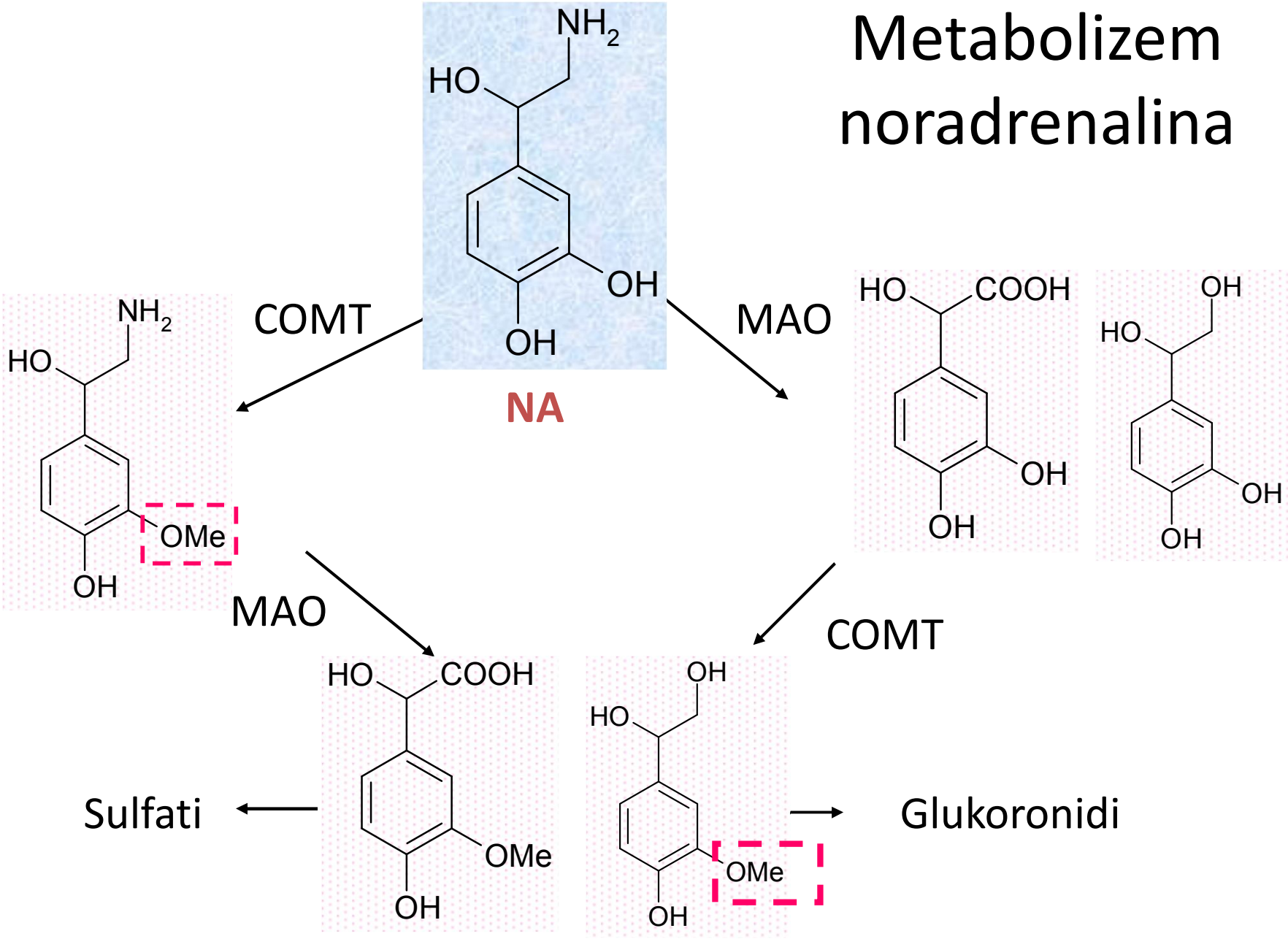


Razgradnja-metabolizem (nor)adrenalina

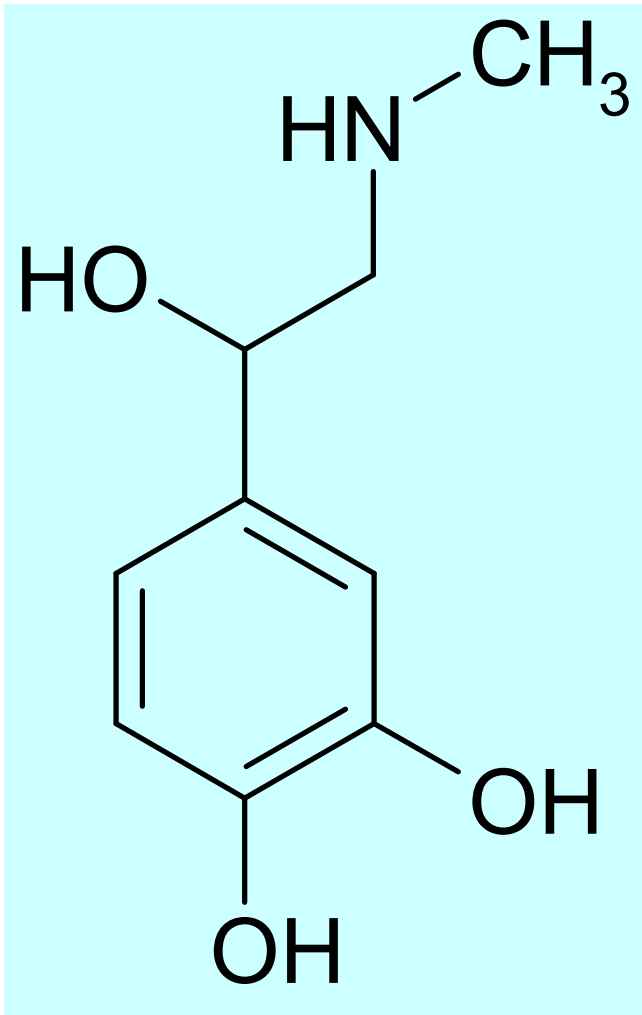
- MAO = monoaminska oksidaza, zahteva primarno $-NH_2$



Metabolizem noradrenalina

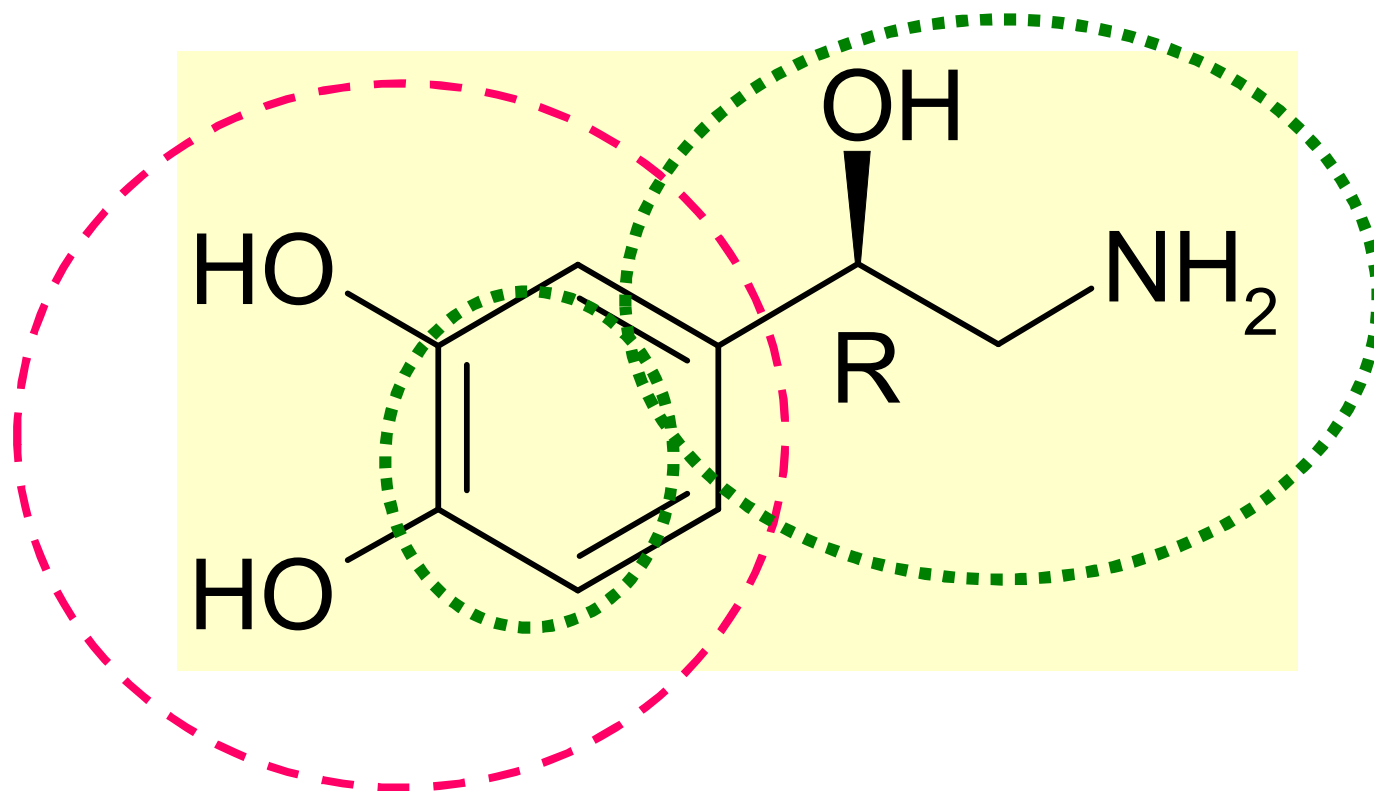


vanilin mandljeva kislina

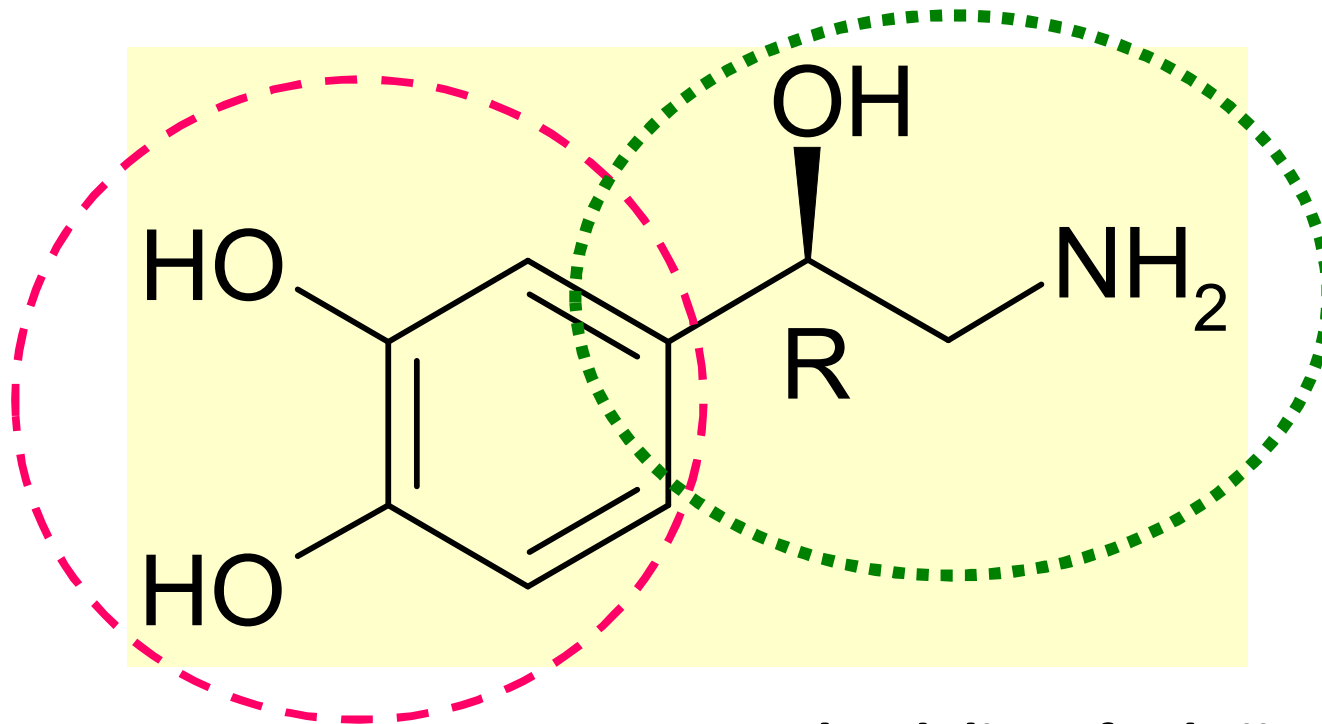


**Adrenalin je slab
substata za MAO**

Koncept sporočilo - naslov



Koncept sporočilo - naslov

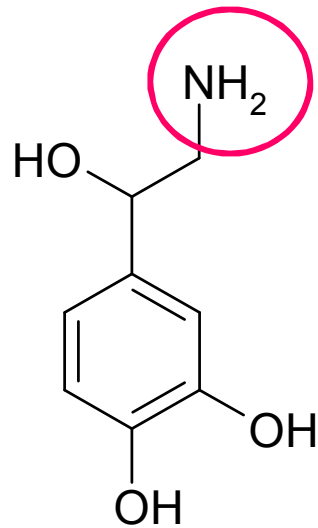


**Groba delitev funkcije
posameznih delov strukture**

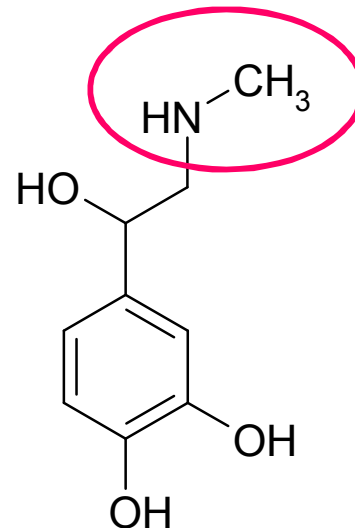
Naslov – afiniteta do α receptorjev

	Adrenalin	Noradrenalin	Izoproterenol
α -adrenergični receptor	+++	+++	(+)
β_1 -adrenergični receptor	+++	+++	+++
β_2 -adrenergični receptor	+++	(+)	+++
<hr/>			
Dopaminski receptorji	(+)	(+)	(+)

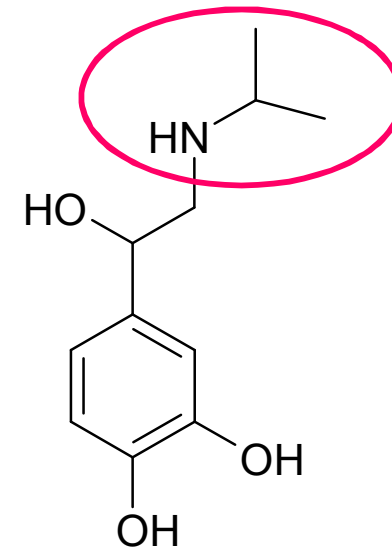
Naslov – afiniteta do α receptorjev



Noradrenalin
 $\alpha \geq \beta$



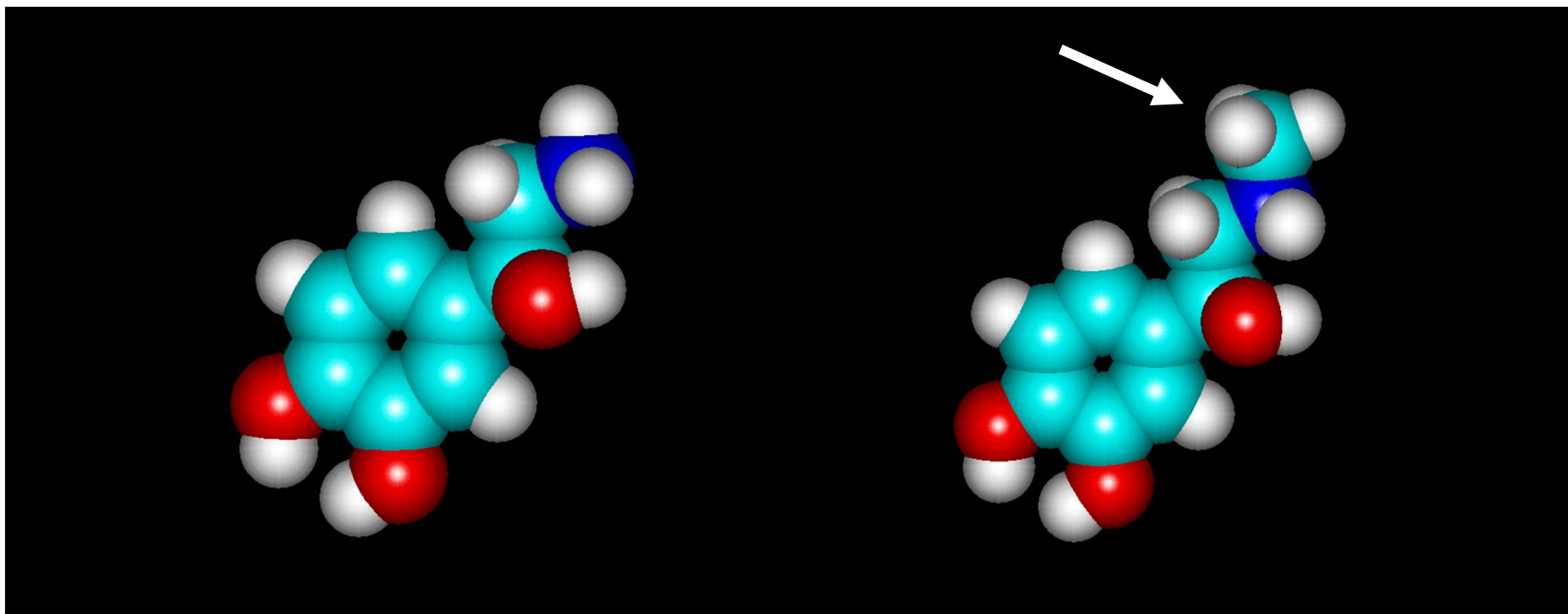
Adrenalin
 $\alpha = \beta$



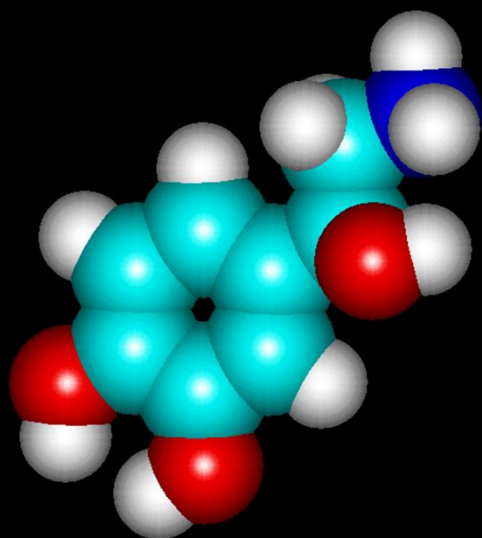
Izoproterenol
 $\beta > \alpha$
(Izoprenalin)

Noradrenalin

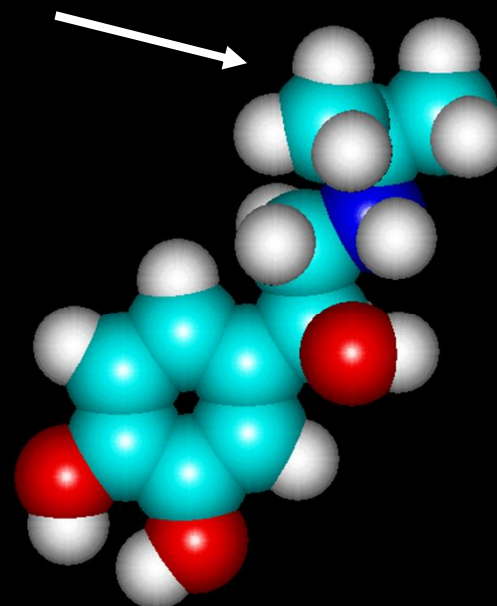
Adrenalin



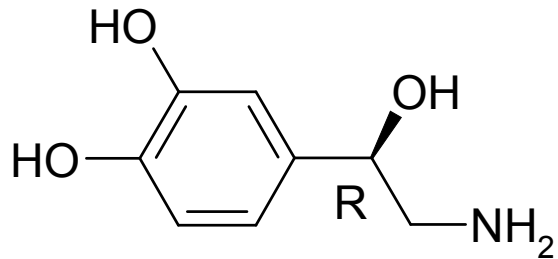
Noradrenalin



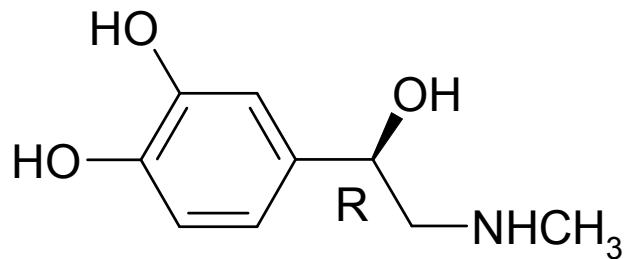
Izoproterenol



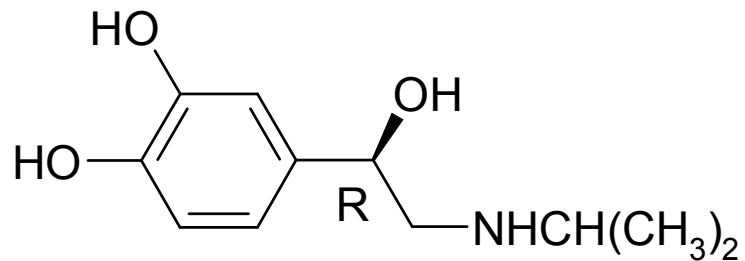
Naslov



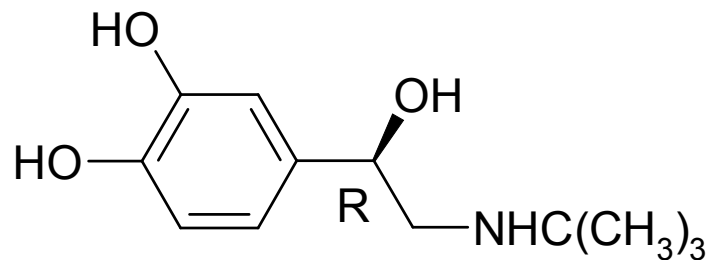
Alfa in beta naslov



Beta in alfa naslov

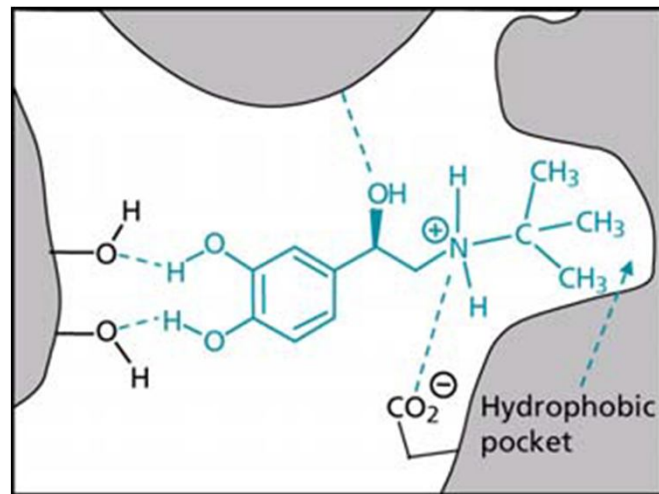


Beta naslov

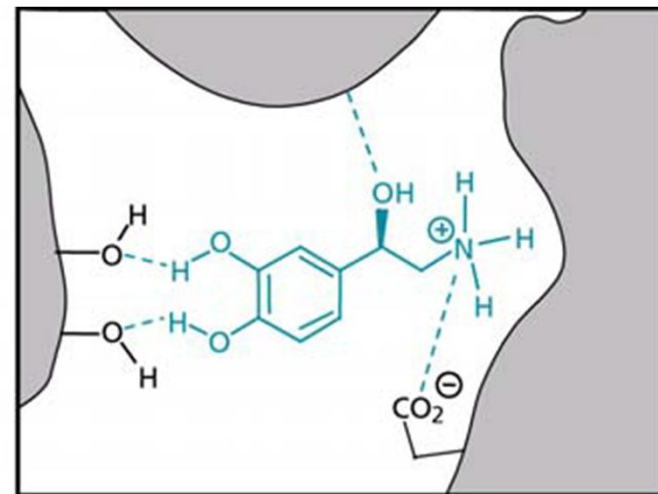


Beta₂ naslov

Selektivnost do adrenergičnih receptorjev?



β -Adrenoceptor



α -Adrenoceptor

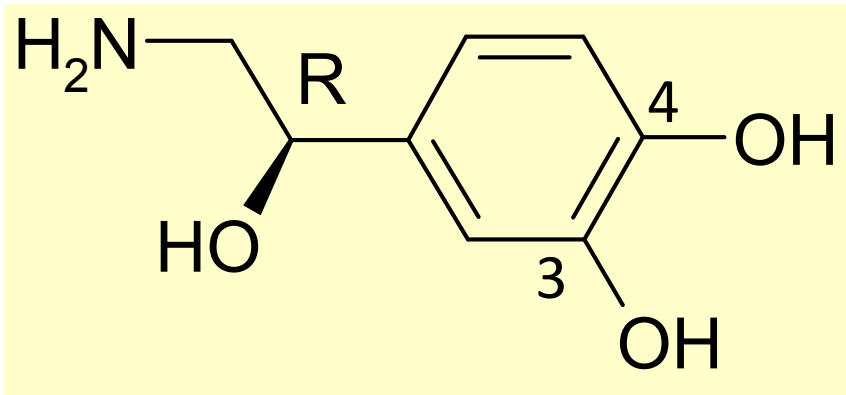
Naslov

- $-\text{NH}_2 / -\text{NH}_3^+$ aktivna spojina
- $-\text{NH}-\text{R} / -\text{NH}_2^+-\text{R}$ aktivna spojina
- $-\text{N}(\text{CH}_3)_2 / -\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$. neaktivna spojina
- $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ neaktivna spojina

Ultimativna zahteva:

naaminskem dušiku mora biti vsaj en vodik!

Sporočilo

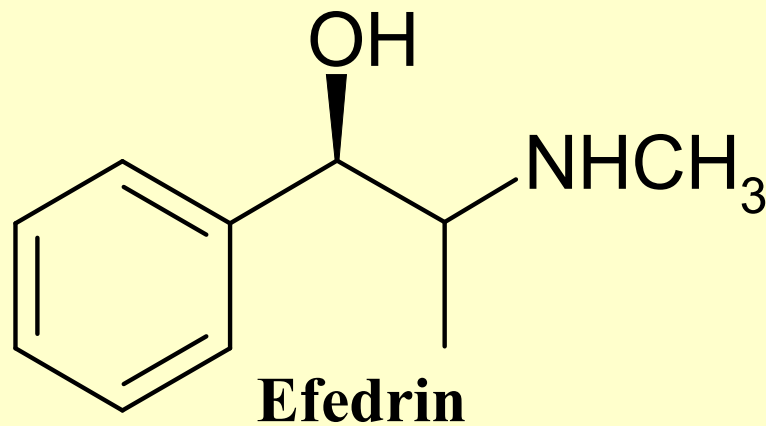
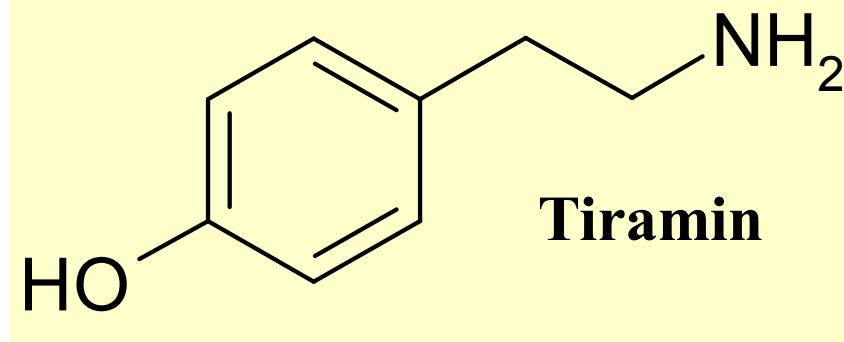
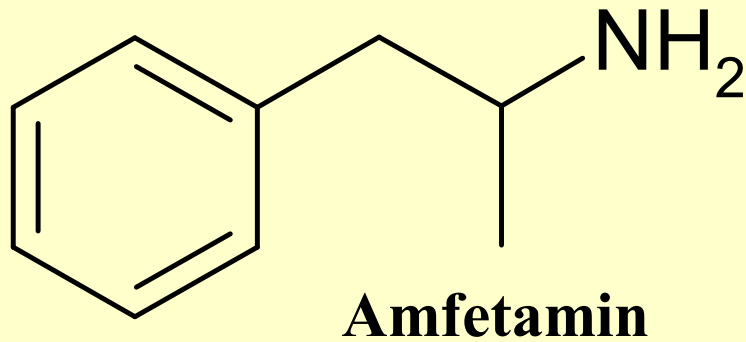


Fenolni OH skupini pomembni za beta učinke, manj pomembni za alfa učinke

1. OH skupini na 3,4 poziciji, na 3 ali 4 poziciji, na 3,5 poziciji
2. Namesto **3-OH skupine** so možne tudi druge protondonorske skupine: -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NH₂, NHCH₃, NHAc, -NHSO₂CH₃, itd.

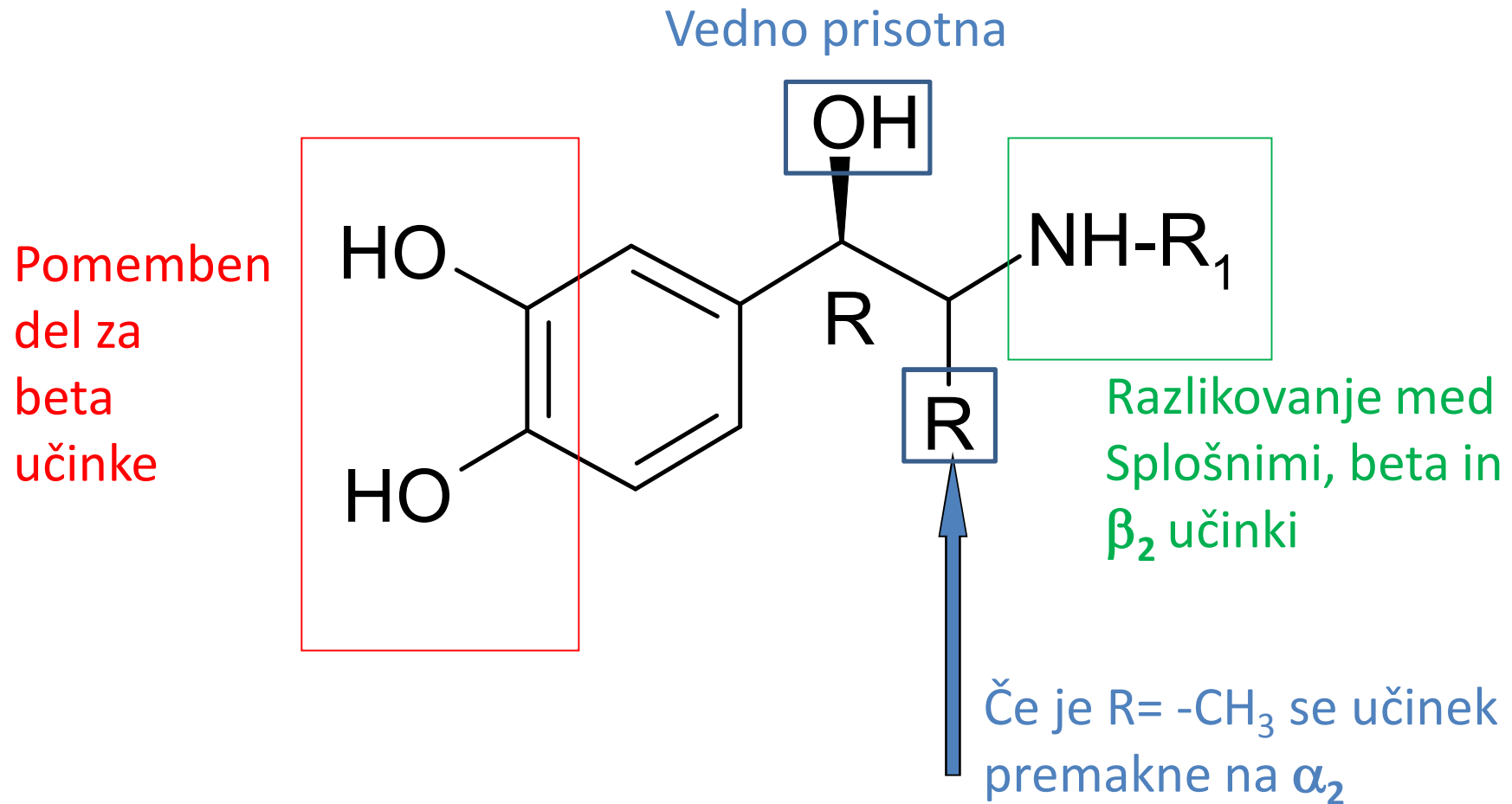
Sporočilo

- Indirektni agonisti – nimajo sporočila



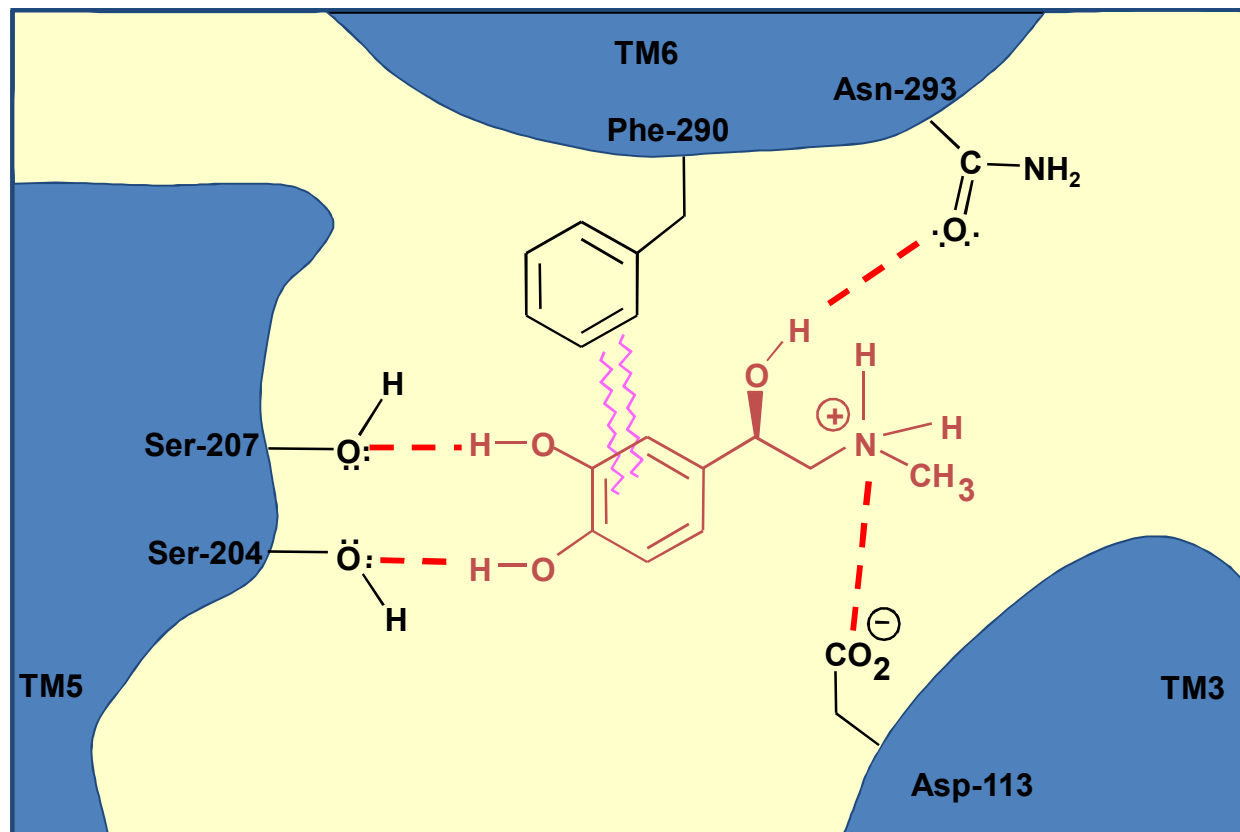
Delovanje: zasedejo vezavna mesta na „monoaminski črpalki“ in preprečijo privzem NA

Povzetek – SAR A, NA



Vezavno mesto

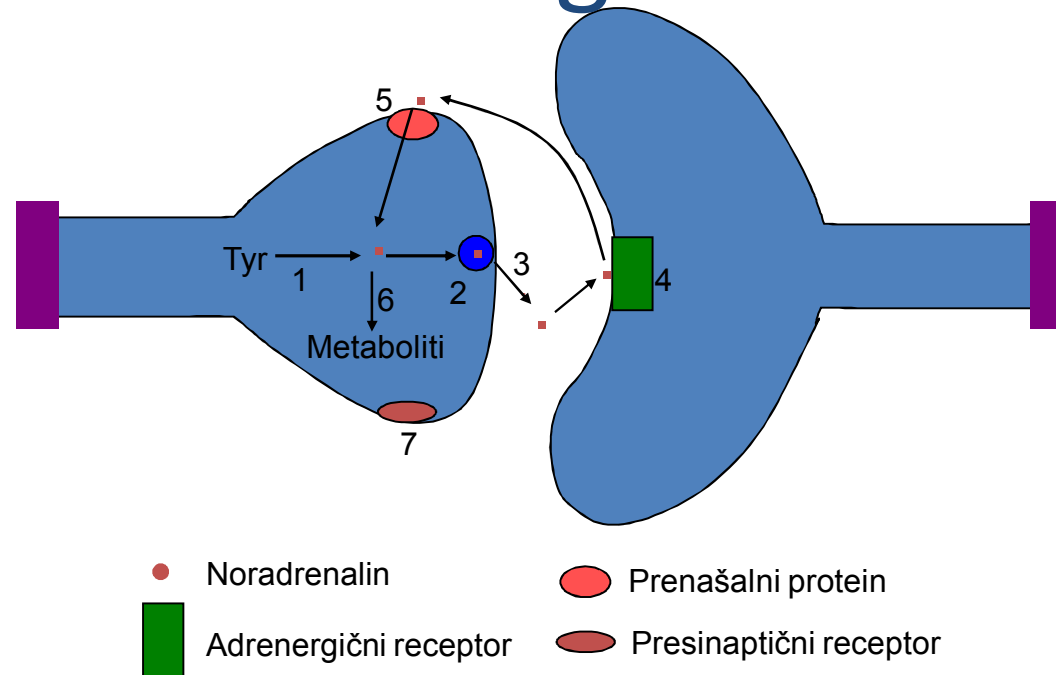
- Shematski model vezavnega mesta



Tarče v adrenergičnem sistemu

- $\alpha 1$ – agonisti/antagonisti
- $\alpha 2$ - agonisti/antagonisti
- $\beta 1$ - agonisti/antagonisti
- $\beta 2$ - agonisti/antagonisti
- $\beta 3$ - agonisti/antagonisti
- Ponovni privzem (CŽS)
- Shranjevanje v veziklih
- Metabolizem (inhibicija MAO)

Tarče v adrenergičnem sistemu



1. Biosinteza prenašalca
2. Shranjevanje v vezikle
3. Eksocitoza veziklov
4. Postsinaptični receptor
5. Prenašalni protein – ponovni privzem
6. Metabolni encimi
7. Presinaptični receptorji

α -adrenergični agonisti

α_1 in α_2 receptorji: lokacija

α_1 receptorji so na postinaptični membrani

α_2 receptorji so na presinaptični membrani

α_1 agonist = α_2 antagonist

α_1 antagonist = α_2 agonist

α -adrenergični agonisti

- α_1 :

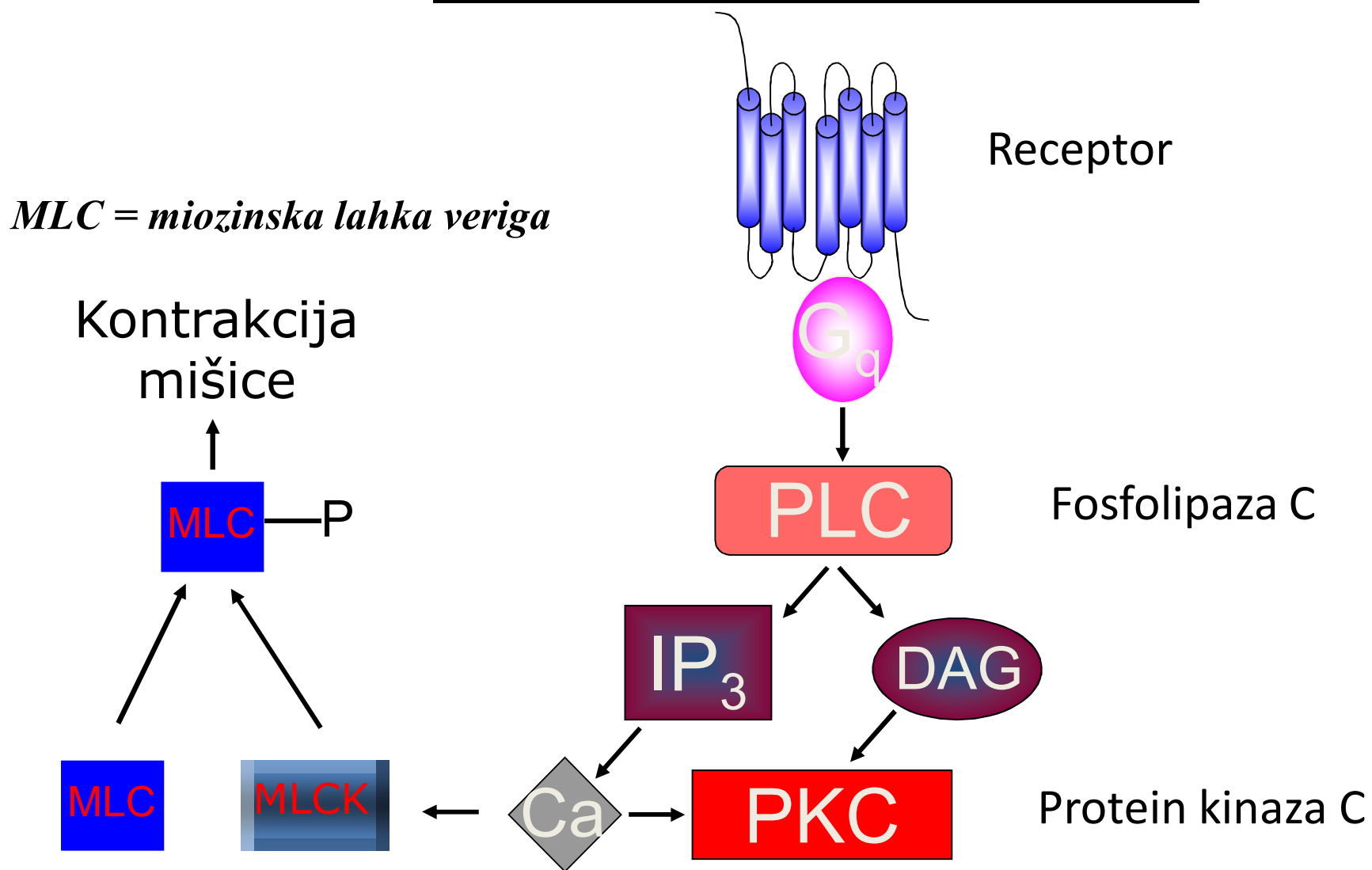
Gladka muskulatura žil – kontrakcija preko IP_3 \uparrow
 $\rightarrow Ca^{++} \uparrow \rightarrow MLCK \uparrow \rightarrow$ krvni pritisk \uparrow

- α_2 :

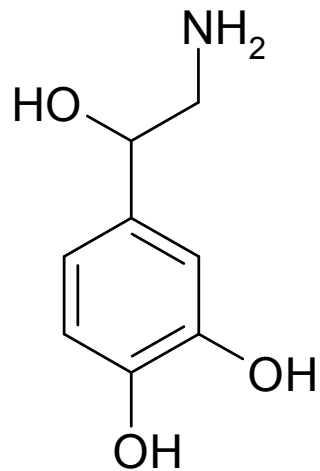
Živčne celice – pre/postsinaptična inhibicija preko cAMP \downarrow
 $\rightarrow Ca^{++}$ kanal $\downarrow \rightarrow$ ekscitacija živčne celice \downarrow
 \rightarrow krvni pritisk \downarrow , občutenje bolečine \downarrow

Terapija: srčni zastoj, anafilaktični šok, vazokonstrikcija
(dekongestiv)

α pot prenosa signala

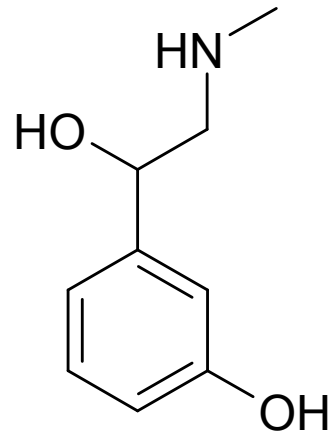


α -adrenergični agonisti



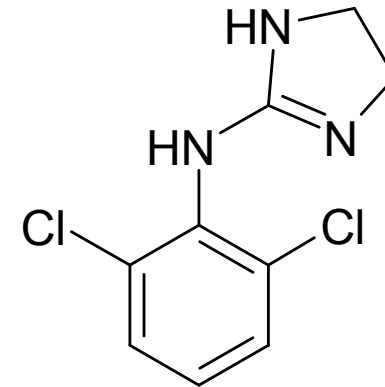
Noradrenalin:

$a_1 = a_2$



Fenilefrin:

$a_1 \gg a_2$



Klonidin:

$a_2 \gg a_1$

Agonisti	Receptor
Noradrenalin	$\alpha_1, \alpha_2^*, \beta_1^*$
Adrenalin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$
Izoproterenol	β_1, β_2
Fenilefrin	α_1
Albuterol (salbutamol)	β_2
Dopamin	DA ₁ , $\alpha_2, \beta_1, \alpha_1$
Dobutamin	β_1

*Pre-in post-sinaptični receptorji

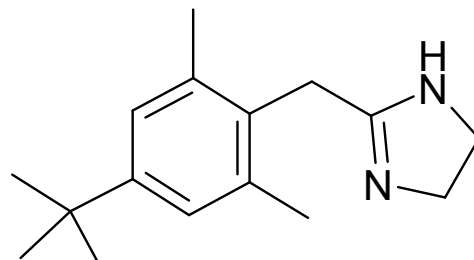
α_1 -adrenergični agonisti

Adrenalin?

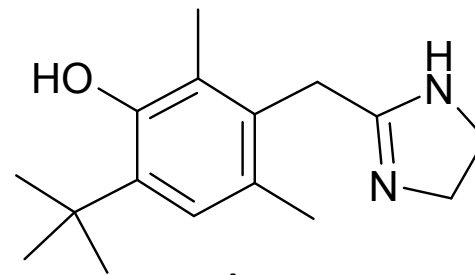
- Odličen v kritičnih situacijah
- Neselektiven na receptorje
- Adrenalin pri anafilaktičnem šoku
 - hitro delujoč, kratek $t_{1/2}$
 - Neprimeren za dolgotrajno terapijo
 - Kardiovaskularni in drugi stranski učinki (tahikardije, aritmije, palpitacije, anksioznost, tremor, glavobol, ,...)

α_1 -adrenergični agonisti

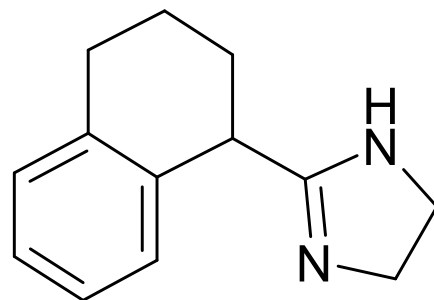
- Vazokonstriktorji, nazalni dekongestivi



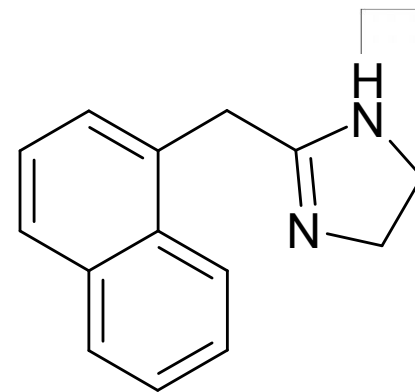
Ksilometazolin



Oksimetazolin



Tetrahidrozolin



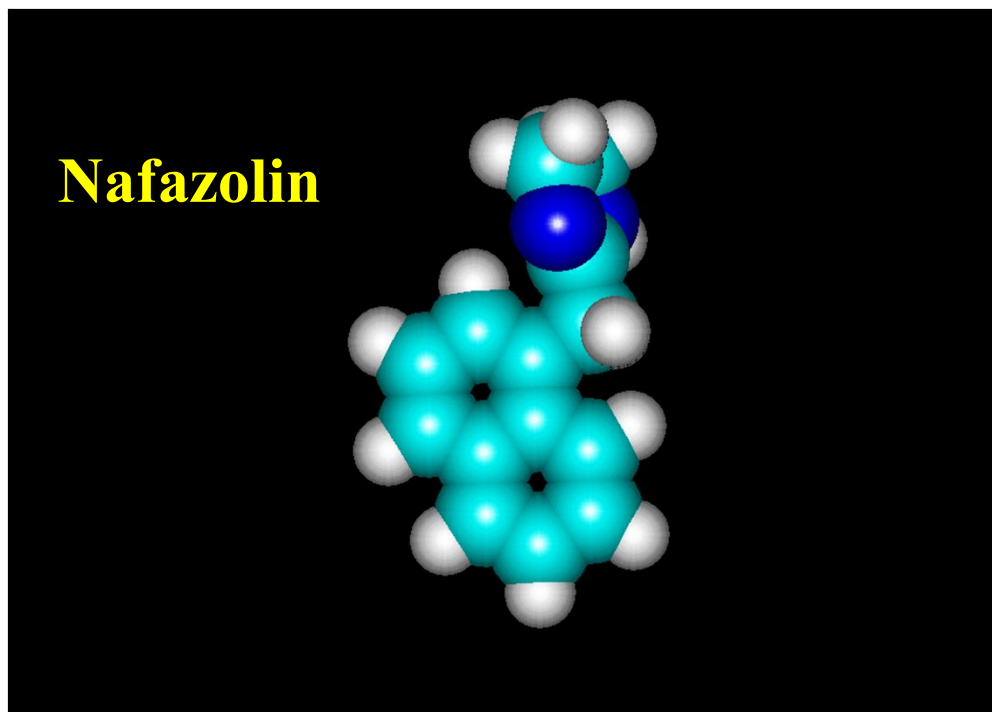
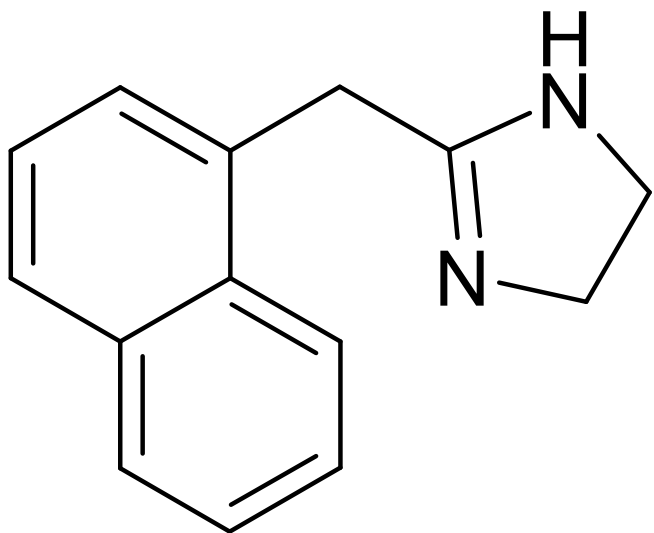
Nafazolin



α_1 -adrenergični agonisti

SAR

- α_1 -adrenergični receptorji fleksibilni
- imidazolinski obroč (pKa 10-11 → ČŽS?)
- metilenski most
- Fenilni obroč
- lipofilni voluminozni substituenti na *o*- ali *p*- položaju ali na Ar → selektivnost za α_1



α -adrenergični agonisti

α_1 in α_2 receptorji: lokacija

α_1 receptorji so na postinaptični membrani

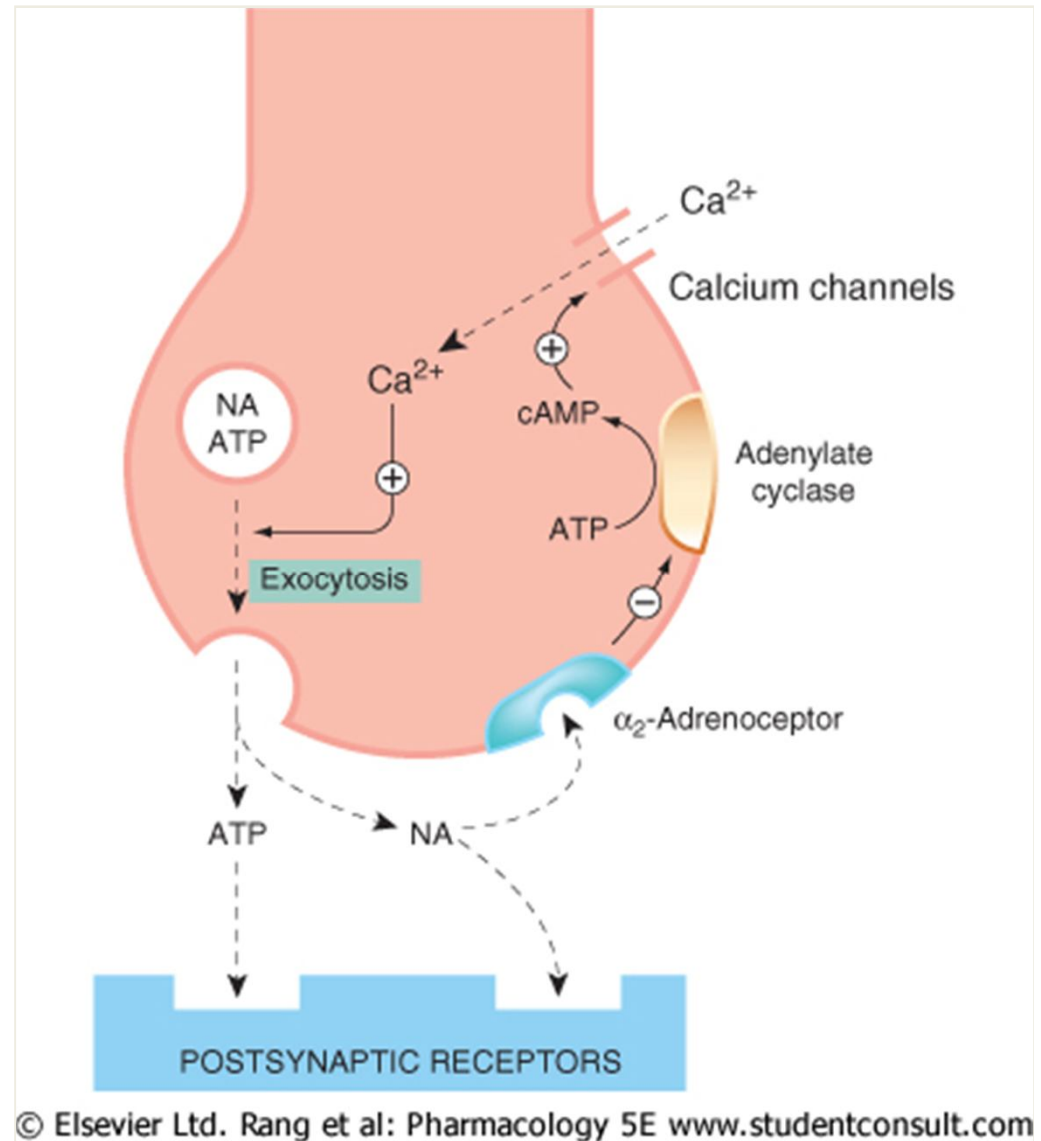
α_2 receptorji so na presinaptični membrani

α_1 agonist = α_2 antagonist

α_1 antagonist = α_2 agonist

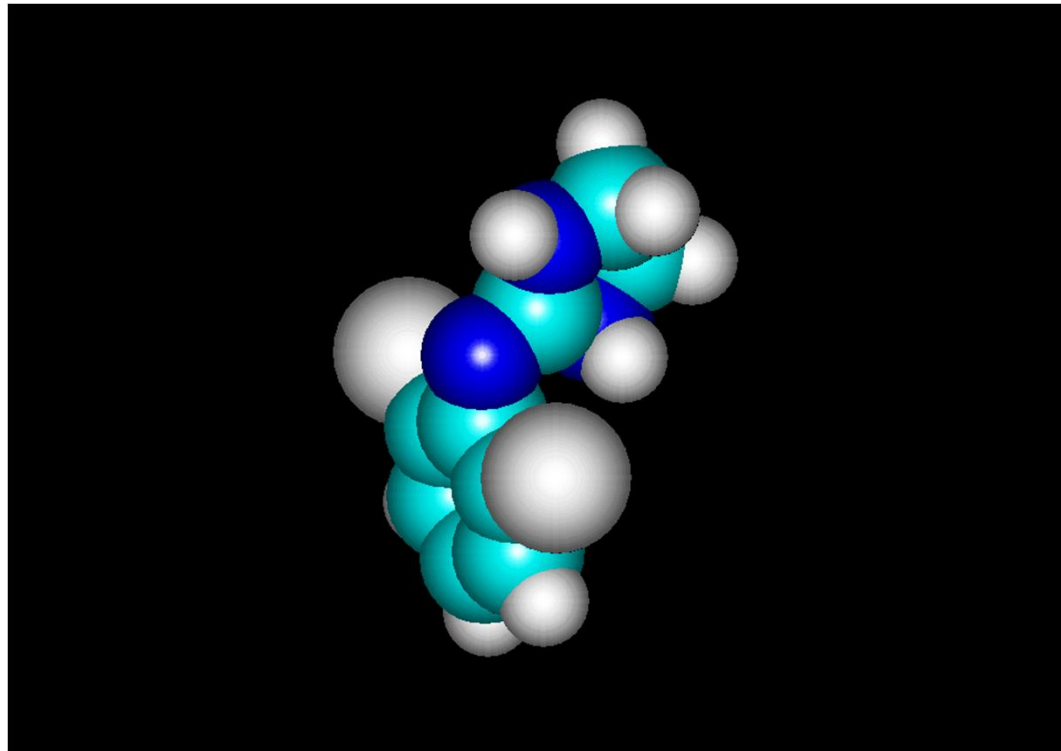
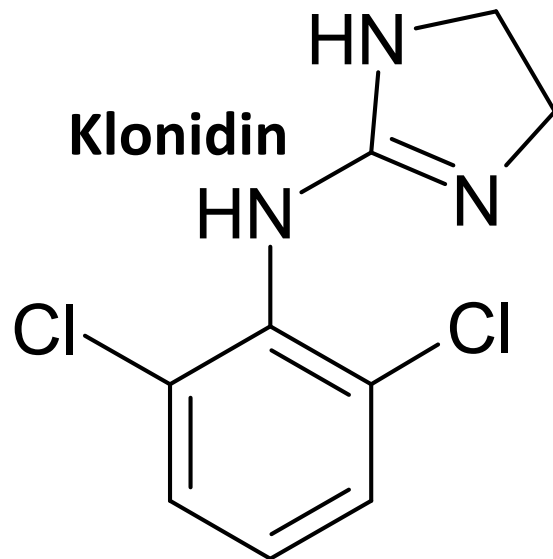
α_2 -adrenergični agonisti

- Agonisti α_2 aktivirajo presinaptične receptorje in zavrejo nadaljnje sproščanje noradrenalina
- Učinek?
Antihipertenzivi, proti glavkomu, analgetiki, mišični relaksanti

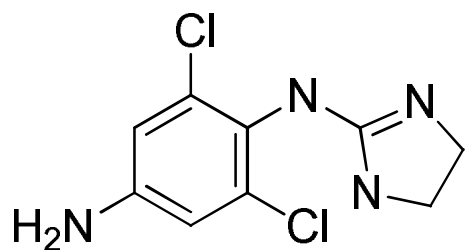


α_2 -adrenergični agonisti

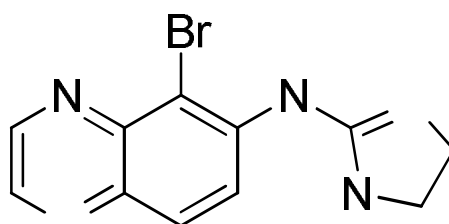
- Prototip



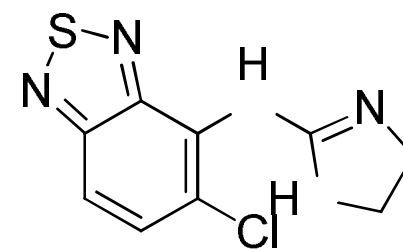
α_2 -adrenergični agonisti



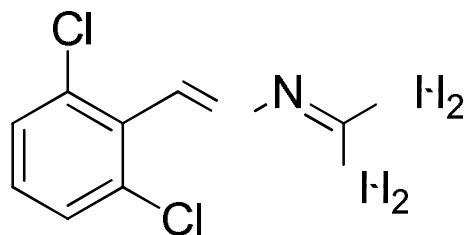
apraklonidin



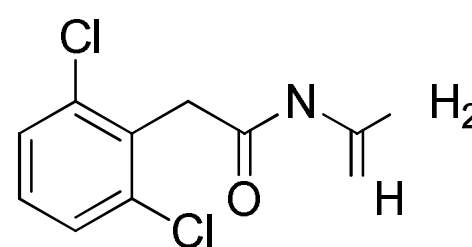
brimonidin



tizanidin



guanabenz

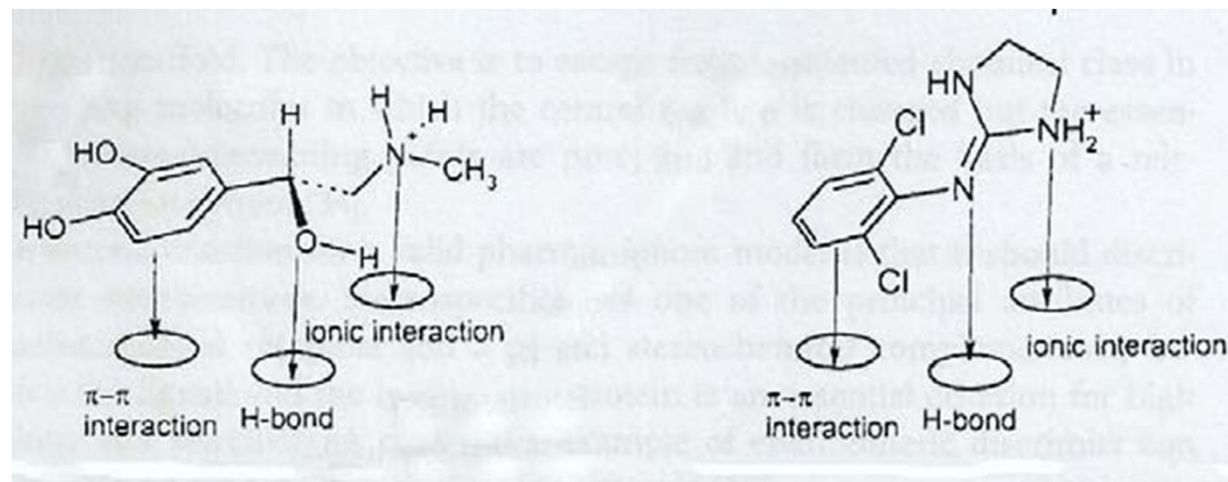


guanfacin

α_2 -adrenergični agonisti

SAR

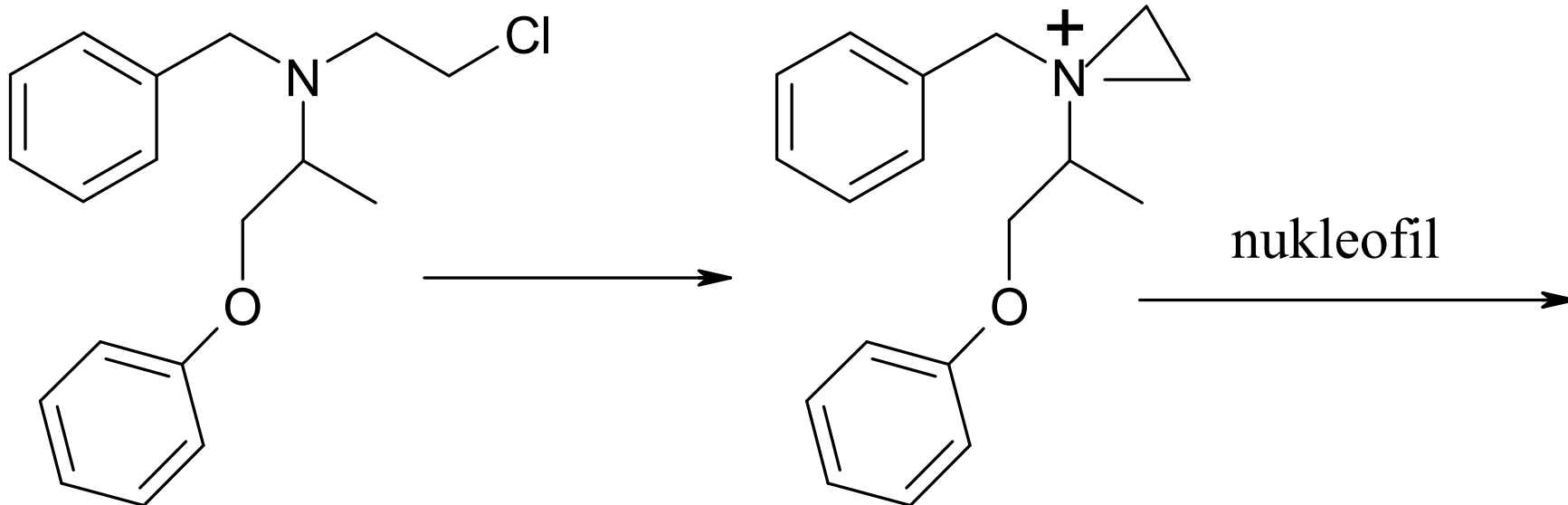
- NH namesto CH_2 mostu \rightarrow gvanidin ali obročni ekvivalent
- pKa 8.3 – pri fiziološkem pH 80% v ionizirani obliki
- Cl substitucija na *o* poziciji Ar, lahko tudi – Me: **KAJ SE SPREMENI?!**
- $\log P = 1,6$

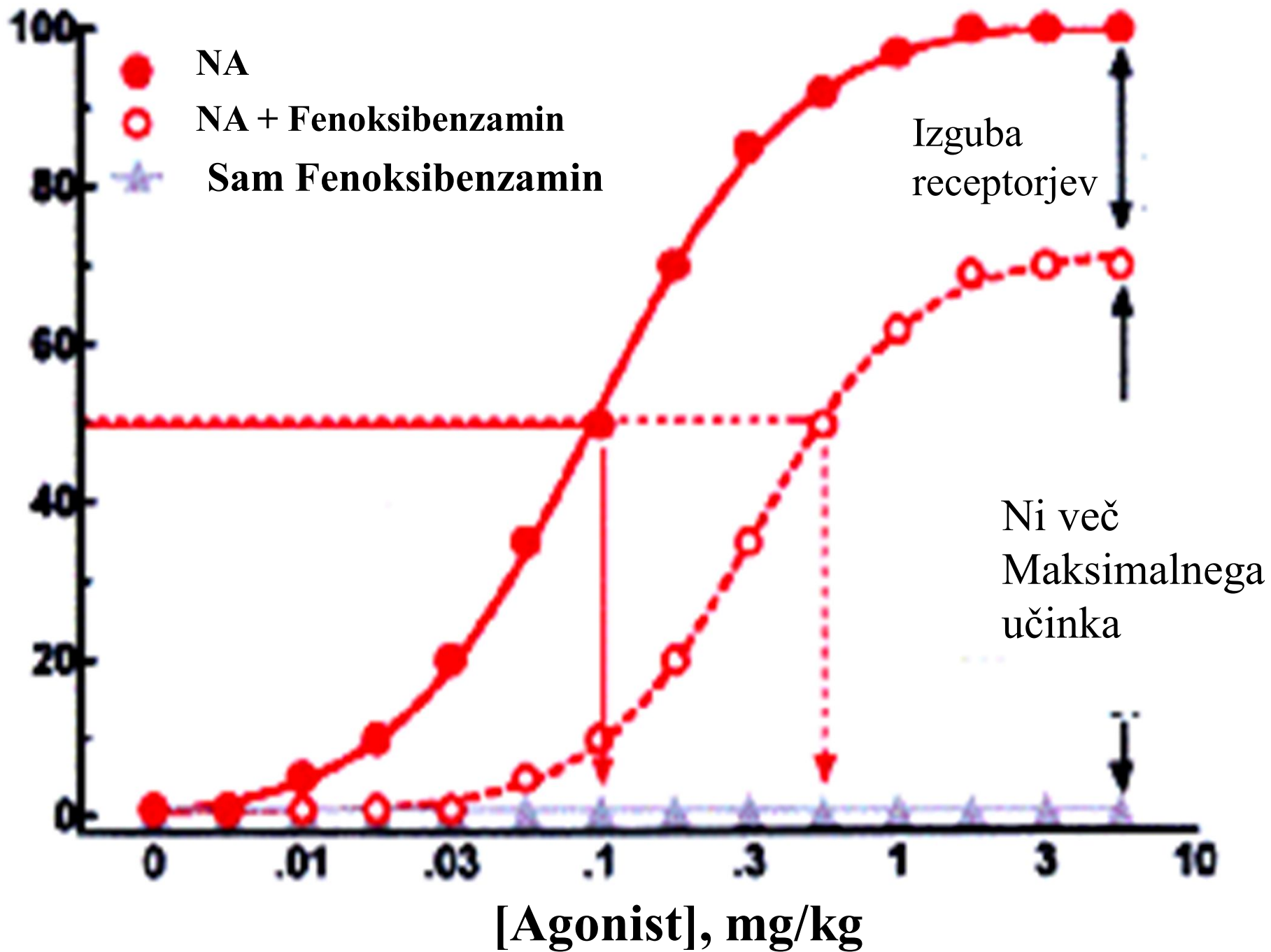


α -adrenergični antagonisti

α -adrenergični antagonisti

- Fenoksibenzamin: ireverzibilni neselektivni antagonist α

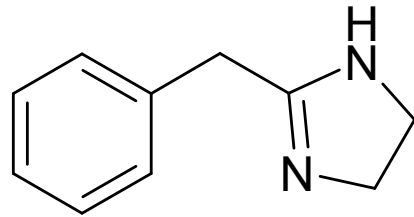




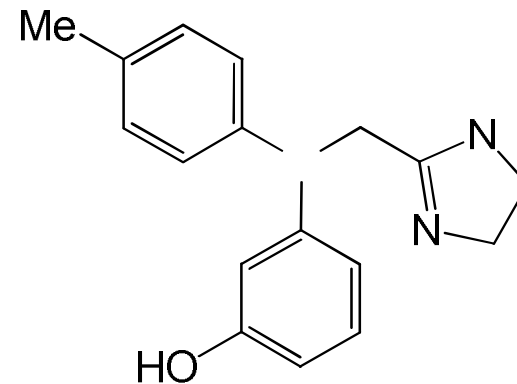
Neselektivni α -adrenergični antagonisti

Preteklost

- strukturno podobni imidazolinskim α – agonistom
- antihipertenziva (feokromocitom)



tolazolin

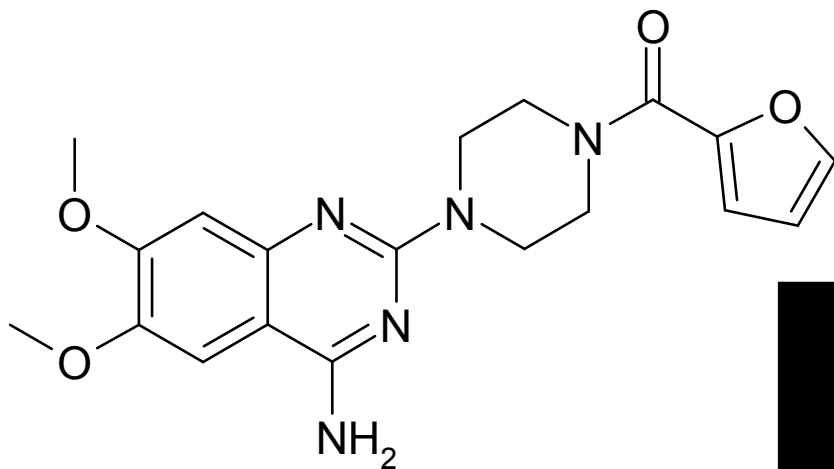


fentolamin

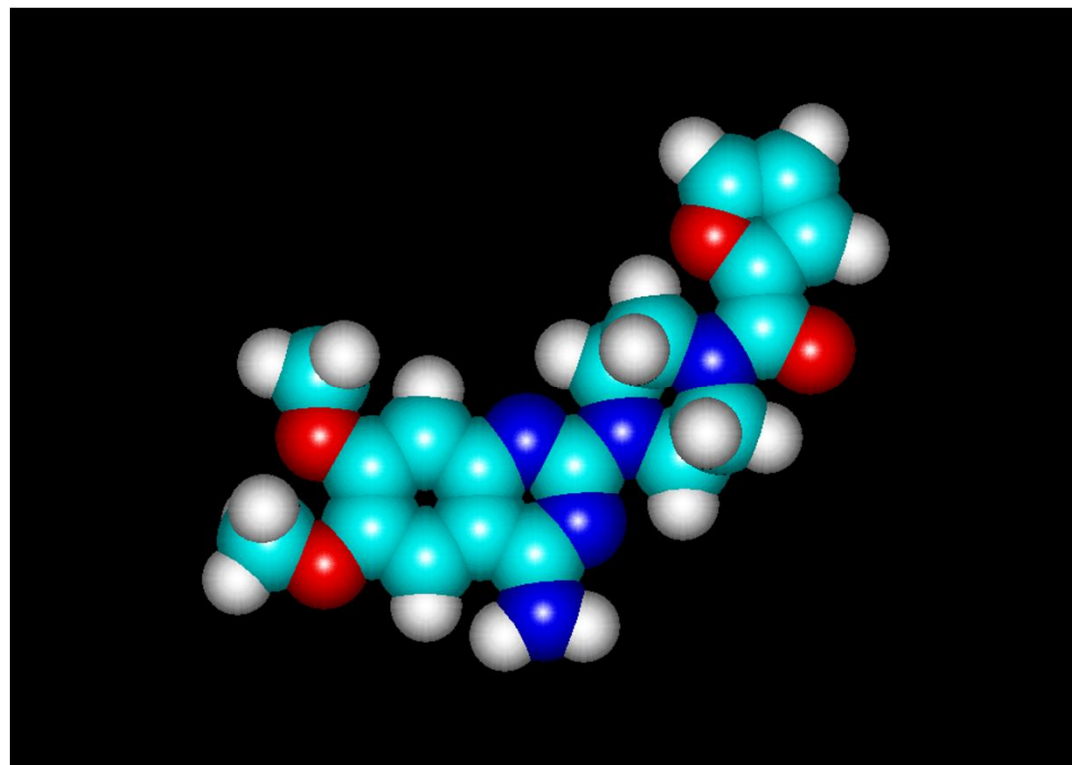
Ne razlikujejo med
 α_1 in α_2

α_1 -adrenergični antagonisti

- kinazolini

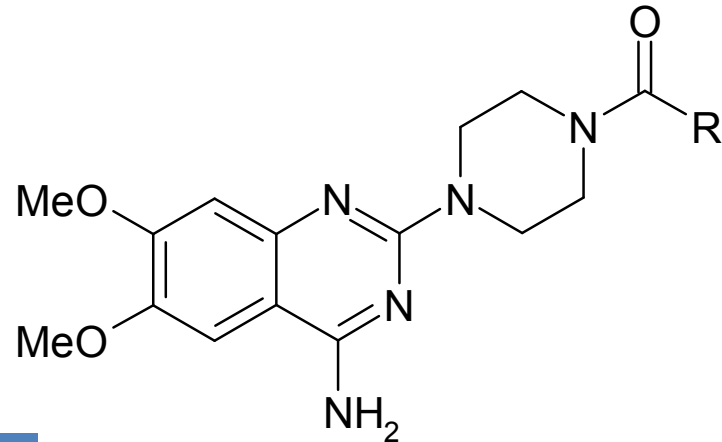


Prazosin

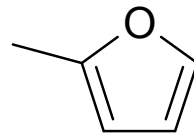


α_1 -adrenergični antagonisti

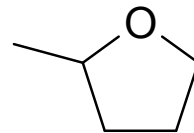
- kinazolini



	t _{1/2} [ur]	trajanje [ur]
prazosin	2-3	4-6
terazosin	12	>18
doksazosin	1-16	18-36

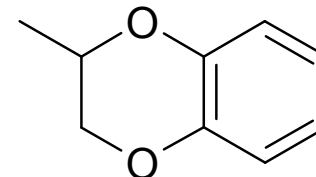


Prazosin



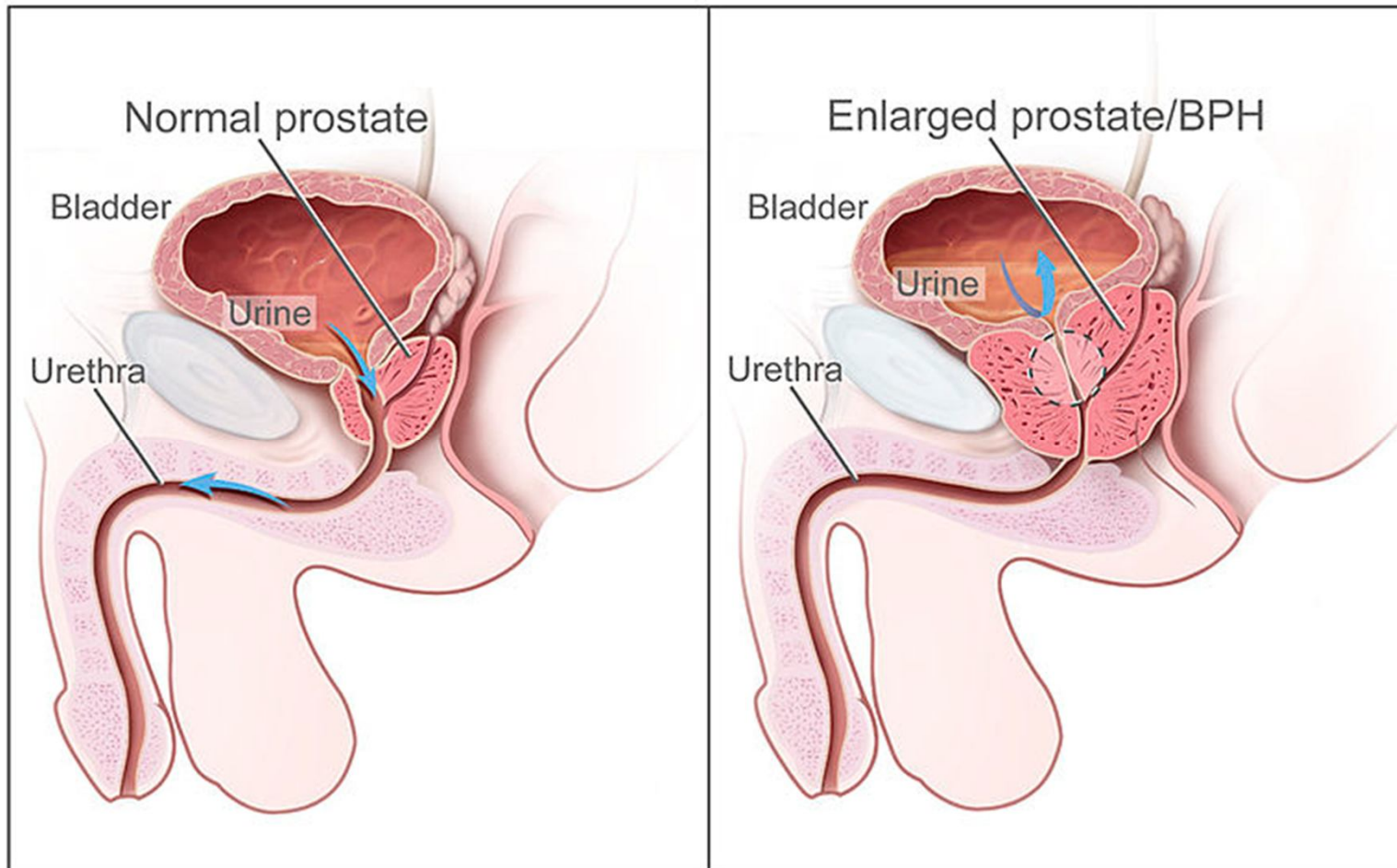
Terazosin

Doksazosin



α_1 -adrenergični antagonisti

- simptomatsko zdravljenje benigne



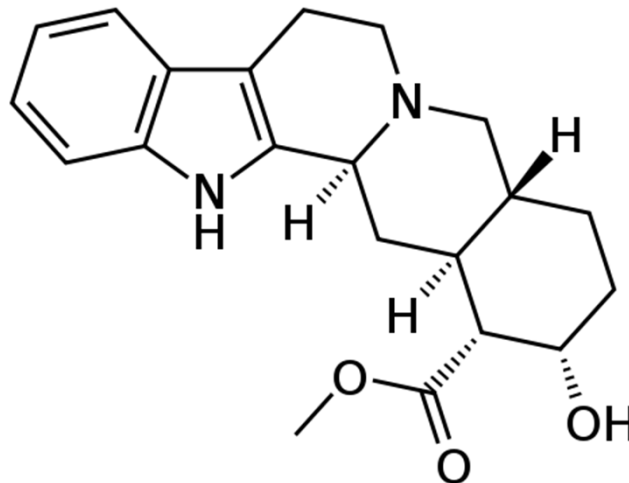
α_1 -adrenergični antagonisti

- SAR

α_2 -adrenergični antagonisti

Johimbin

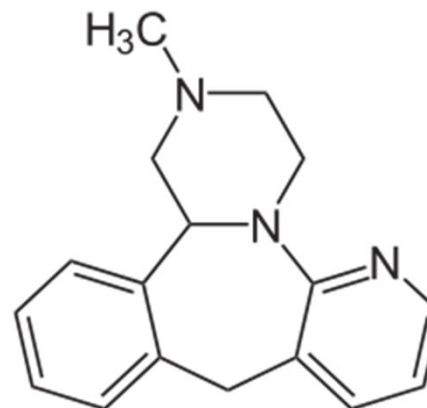
- Ni v klinični uporabi, prehaja v CŽS => povečana srčna frekvenca, krvni pritisk, tremor, psihične motnje, tahikardija, slabost, bruhanje
- v raznih produktih za hujšanje



α_2 -adrenergični antagonisti

Mirtazapin

- Tetraciklični antidepresiv
- Številne tarče; 5-HT, privzem NA, tudi α_2
- Centralno delujoč



Compound	<u>SERT</u>	<u>NET</u>	<u>DAT</u>	<u>5-HT_{1A}</u>	<u>5-HT_{2A}</u>	<u>α₁</u>	<u>α₂</u>	<u>D₂</u>	<u>H₁</u>	<u>mAC h</u>
Amoxapine	58	16.0	4,310	220	0.6	50	2,600	160	25	1,000
Loxapine	2,400	380	9,000	2,900	1.7	28	2,400	70	4.9	450
Maprotiline	5,800	11.1	1,000	12,000	120	90	9,400	350	2.0	570
Mianserin	4,000	101	9,400	190	4.3	74	4.3	2,197	1.7	820
Mirtazapine	>100,000	1,640	>100,000	?	69	608	19	>5,454	1.6	794
Oxaprotiline	3,900	4.9	4,340	67,000	2,400	620	42,000	?	21	2,900

Literatura predavanj

G. L. Patrick: An introduction to medicinal chemistry,
Oxford University press, 4. izdaja:

- 23. poglavje

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6. izdaja:

- 13. poglavje